

Aus der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers

**Langzeitergebnisse nach pulmonaler
Thrombendarteriektomie
(PTE)**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von: Tom Alexander Schröder

geb. am: 13.07.1990 in Saarbrücken

Tag der mündlichen Prüfung: 16.07.2020 (Universität des Saarlandes)

Universitätsdekan: Prof. Dr. Michael D. Menger

Erstberichterstatte: Prof. Dr. Hans-Joachim Schäfers

Zweitberichterstatte: Prof. Dr. Thai Dinh

*Diese Arbeit ist meiner Großmutter
Ließelotte gewidmet*

Inhaltsverzeichnis

Nomenklatur	VII
1 Zusammenfassung	1
1.1 Kurzfassung	1
1.2 Abstract	3
2 Einleitung und Fragestellung	5
2.1 Die chronisch thromboembolisch pulmonale Hypertonie	5
2.1.1 Definition und Klassifikation	5
2.1.2 Epidemiologie	6
2.1.3 Ätiologie	6
2.1.4 Pathophysiologie	7
2.1.5 Symptome	7
2.1.6 Diagnostik	8
2.1.7 Prognose	12
2.1.8 Therapie	14
2.2 Fragestellung	16
3 Material und Methoden	17
3.1 Studienaufbau	17
3.2 Studienkohorte	17
3.3 Quellen der Datenerhebung	17
3.4 Langzeituntersuchung	18
3.5 Generierung der Daten der Langzeituntersuchung	19
3.6 Nachuntersuchung bezüglich des Langzeitüberlebens an der UKS	19
3.6.1 NYHA	19
3.6.2 pro BNP	20
3.6.3 6MWT	20
3.6.4 RVSP	21
3.7 PTE	21
3.8 Statistische Auswertung	23

3.9	Erhobene Variablen	23
3.9.1	Präop. Variablen	23
3.9.2	Peri- und postop. Variablen	24
3.9.3	Variablen der Nachuntersuchung	25
3.10	Statistische Analysen	25
3.10.1	Graphische Darstellung und weitere Untersuchungen des Langzeitüberlebens	25
3.10.2	Vergleich pH relevanter prä- und postop. Daten	26
3.10.3	Primäre Prädiktorenanalyse	27
3.10.4	Prädiktorenanalysen zur Hypothesengenerierung	27
3.10.5	Lernkurve des Operators	28
4	Ergebnisse	30
4.1	Allgemeine Übersicht der Merkmale des Patientenkollektivs	30
4.2	Untersuchung des Langzeitüberlebens	32
4.2.1	Langzeitüberleben nach Kaplan-Meier	33
4.2.2	Kumulative Inzidenzraten des Langzeitüberlebens in Abhängigkeit der Todesursache	34
4.2.3	Weitere Untersuchungen des Langzeitüberlebens	35
4.3	Subjektive und funktionelle Werte im prä- und postop. Vergleich als Maß der Lebensqualität	36
4.3.1	Untersuchung auf parametrische Eigenschaft	36
4.3.2	Vergleich PAPm, PAPm _(24h) & PAPm _(48h)	37
4.3.3	Vergleich des Langzeitüberleben zwischen n. PAPm und res. pH bezüglich des CRD-freien Versterbens	38
4.3.4	Vergleich des Langzeitüberleben zwischen n. PAPm und res. pH bezüglich des CRD-freien Versterbens abseits der 30-Tages-Letalität	39
4.3.5	Kumulative Inzidenz einer re-pH in Abhängigkeit der Zeit nach PTE	40
4.3.6	Vergleich PVR, PVR _(24h) & PVR _(48h)	41
4.3.7	Vergleich 6MWT & 6MWT _(FUP)	42
4.3.8	Postop. 6MWT bei n. PAPm & res. pH	43
4.3.9	Vergleich NYHA & NYHA _(FUP)	43
4.3.10	NYHA _(FUP) bei n. PAPm & res. pH	44

4.3.11	Vergleich pro BNP & pro BNP _(FUP)	45
4.4	Prädiktoren des Langzeitüberlebens	46
4.4.1	Präop. Prädiktoren	46
4.4.2	Peri- und postop. Prädiktoren	52
4.5	Prädiktoren bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf	55
4.5.1	Präop. Prädiktoren	55
4.5.2	Postop. Prädiktoren	59
4.6	Prädiktoren bezüglich der 30-Tages-Letalität	61
4.6.1	Präop. Prädiktoren	61
4.6.2	Peri- und postop. Prädiktoren	65
4.7	Prädiktoren bezüglich postop. Komplikationen	68
4.7.1	Präop. Prädiktoren	68
4.7.2	Peri- und postop. Prädiktoren	70
4.8	Prädiktoren bezüglich der Liegezeit auf der Intensivstation gemessen an der Beatmungszeit	72
4.8.1	Präop. Prädiktoren bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h	72
4.8.2	Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h	74
4.8.3	Präop. Prädiktoren bezüglich einer Beatmungszeit > 48 h	75
4.8.4	Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich Beatmungszeiten > 48 h	77
4.9	Prädiktoren bezüglich postop. res. pH	78
4.9.1	Präop. Prädiktoren bezüglich eines PAP _{m(48h)} > 25 mmHg	78
4.9.2	Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines PAP _{m(48h)} > 25 mmHg	81
4.9.3	Präop. Prädiktoren bezüglich eines PAP _{m(48h)} > 40 mmHg	83
4.9.4	Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines PAP _{m(48h)} > 40 mmHg	85
4.9.5	Präop. Prädiktoren bezüglich eines PVR _(48h) > 150 dyn*s*cm ⁻⁵	87
4.9.6	Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines PVR _(48h) > 150 dyn*s*cm ⁻⁵	88
4.9.7	Präop. Prädiktoren bezüglich eines PVR _(48h) > 300 dyn*s*cm ⁻⁵	89
4.9.8	Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines PVR _(48h) > 300 dyn*s*cm ⁻⁵	92
4.10	Prädiktoren bezüglich schlechter Langzeitergebnisse	93
4.10.1	Präop. Prädiktoren bezüglich eines 6MWT _(FUP) < 450 m	93

4.10.2	Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines $6MWT_{(FUP)} < 450$ m	95
4.10.3	Präop. Prädiktoren bezüglich eines $NYHA_{(FUP)} > 2$	95
4.10.4	Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines $NYHA_{(FUP)} > 2$	96
4.10.5	Präop. Prädiktoren bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg	98
4.10.6	Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg	99
4.10.7	Präop. Prädiktoren bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg	101
4.10.8	Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg	102
4.10.9	Präop. Prädiktoren bezüglich eines $pro\ BNP_{(FUP)} > 1200$ pg/ml	103
4.10.10	Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines $pro\ BNP_{(FUP)} > 1200$ pg/ml	104
4.10.11	Präop. Prädiktoren bezüglich eines $pro\ BNP_{(FUP)} > 1799$ pg/ml	105
4.10.12	Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines $pro\ BNP_{(FUP)} > 1799$ pg/ml	105
4.11	Lernkurve des Operateurs	106
4.11.1	Präop. Patientenvariablen	106
4.11.2	Periop. Patientenvariablen	108
4.11.3	Postop. Patientenvariablen	108
4.11.4	$PAPm$ & $PAPm_{(48h)}$	109
4.11.5	res. pH	110
4.11.6	PVR & $PVR_{(48h)}$	111
4.11.7	Langzeitüberleben und 30-Tages-Letalität	112
5	Diskussion	114
5.1	Geschichte der PTE	114
5.2	Auswahl der erhobenen Variablen für die Prädiktorenanalysen	117
5.3	Diskussion des Langzeitüberlebens	117
5.3.1	Langzeitüberleben der gesamten Kohorte	117
5.3.2	Analyse des Langzeitüberlebens mithilfe der kumulativen Inzidenzen der Todesursachen	119
5.3.3	Weitere Analysen des Langzeitüberlebens	119
5.4	Diskussion der Lebensqualität	120
5.4.1	$PAPm$, $PAPm_{(24h)}$ & $PAPm_{(48h)}$	120
5.4.2	$RVSP_{(FUP)}$	120

5.4.3	res. pH	120
5.4.4	Kaplan-Meier-Kurve des CRD-freien Versterbens für einen n. PAPm und eine res. pH	121
5.4.5	Graph der kumulativen Inzidenz für das Auftreten einer re-pH im po- stop. Verlauf	121
5.4.6	PVR, PVR _(24h) & PVR _(48h)	122
5.4.7	6MWT & 6MWT _(FUP)	122
5.4.8	NYHA & NYHA _(FUP)	123
5.4.9	pro BNP & pro BNP _(FUP)	123
5.4.10	Medikamentöse Nachbehandlung	123
5.5	Diskussion der Prädiktoren des Langzeitüberlebens	124
5.5.1	Diskussion präop. Prädiktoren	124
5.5.2	Diskussion peri- und postop. Prädiktoren	127
5.6	Diskussion der Prädiktoren bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf	128
5.6.1	Diskussion präop. Prädiktoren	128
5.6.2	Diskussion peri- und postop. Prädiktoren	129
5.7	Diskussion der Prädiktoren bezüglich der 30-Tages-Letalität	130
5.7.1	Diskussion präop. Prädiktoren	130
5.7.2	Diskussion peri- und postop. Prädiktoren	133
5.8	Diskussion der Prädiktoren bezüglich postop. Komplikationen	134
5.8.1	Diskussion präop. Prädiktoren	134
5.8.2	Diskussion peri- und postop. Prädiktoren	136
5.9	Diskussion der Prädiktoren bezüglich der Liegezeit auf der Intensivstation	137
5.9.1	Diskussion präop. Prädiktoren	137
5.9.2	Diskussion peri- und postop. Prädiktoren	139
5.10	Diskussion der Prädiktoren bezüglich einer postop. res. pH	139
5.10.1	Diskussion präop. Prädiktoren	139
5.10.2	Diskussion peri- und postop. Prädiktoren	142
5.11	Diskussion der Prädiktoren bezüglich schlechter Langzeitergebnisse	143
5.11.1	Diskussion präop. Prädiktoren	143
5.11.2	Diskussion peri- und postop. Prädiktoren	146

5.12 Diskussion der Lernkurve des Operators	148
5.12.1 Präop. Patientenvariablen	148
5.12.2 Periop. Patientenvariablen	148
5.12.3 Postop. Patientenvariablen	149
5.12.4 PAPm & PAPm _(48h)	149
5.12.5 res. pH	150
5.12.6 PVR & PVR _(48h)	150
5.12.7 Langzeitüberleben und 30-Tages-Letalität	150
5.13 Limitationen der Studie	151
5.14 Schlussfolgerungen	152
6 Literaturverzeichnis	153
7 Publikationen und Danksagung	189
7.1 Publikationen	189
7.2 Danksagung	189
8 Anhänge	191
8.1 Übersicht der Prädiktoren	191
8.1.1 Signifikante präop. Prädiktoren und deren Tendenzen	191
8.1.2 Signifikante peri- und postop. Prädiktoren und deren Tendenzen	192

Nomenklatur

6MWT	„6-minute walk test“: 6-Minuten-Gehtest
6MWT _(FUP)	6MWT des FUP
γ GT	γ -Glutamyltransferase
ALAT	Alanin-Aminotransferase
art. Hypert.	arterielle Hypertonie
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AXC	„aortic cross-clamping“: Aortenklemmung
BMI	„body-mass-index“: Körpermasseindex
BPA	Ballonangioplastie
BSA	„body surface area“: Körperoberfläche
ChE	Cholinesterase
CPB	„cardiopulmonary bypass“: kardiopulmonaler Bypass
CRD	„CTEPH related death“: mit der CTEPH assoziiertes Versterben
CRR	„competing risk regression“
CT-PA	computertomographische Pulmonalisangiographie
CTED	„chronic thromboembolic pulmonary disease“: chronisch thromboembolisch pulmonale Gefäßerkrankung
CTEPH	chronisch thromboembolisch pulmonale Hypertonie
DM	Diabetes Mellitus
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen
FUP	„follow up“: Nachuntersuchung
HCA	„hypothermic cardiac arrest“: hypothermer Herzstillstand

HI	Herzindex
HI _(24h)	HI 24 h postop.
HLP	Hyperlipoproteinämie
HR	„hazard ratios“
Hst	Harnstoff
HZV	Herzzeitvolumen
HZV _(24h)	HZV 24 h postop.
INR	„international normalized ratio“
IQR	„interquartile range“: Interquartilsabstand
IVC	inferiore vena cava
LE	Lungenembolie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NI	Niereninsuffizienz
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NYHA	„New York Heart Association“
NYHA _(FUP)	NYHA des FUP
o. CI	oberes Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio
PA	Pulmonalisangiographie
PAH	pulmonalerterielle Hypertonie
PAPm	„mean pulmonary artery pressures“: pulmonalerterieller Mitteldruck
PAPm _(24h)	PAPm 24 h postop.
PAPm _(48h)	PAPm 48 h postop.

PAWP	„pulmonary arterial wedge pressure“: Lungenkapillarer-Verschlussdruck
$p\text{CO}_2(24h)$	$p\text{CO}_2$ 24 h postop.
$p\text{CO}_2$	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
periop.	perioperativ
pH	pulmonale Hypertonie
$p\text{O}_2(24h)$	$p\text{O}_2$ 24 h postop.
$p\text{O}_2$	Sauerstoffpartialdruck
postop.	postoperativ
pro BNP	„pro brain natriuretic peptide“: Propeptid B-Typ natriuretisches Peptid
pro BNP _(FUP)	pro BNP des FUP
präop.	präoperative
PTE	pulmonale Thrombendarteriektomie
PVR	„pulmonary vascular resistance“ : pulmonalvaskulärer Widerstand
PVR _(24h)	PVR 24 h postop.
PVR _(48h)	PVR 48 h postop.
re-pH	wiedereintretende pH
res. pH	residuelle pH
rez. LE	rezidivierende LE
ROC	„receiver operating characteristic“: Grenzwertoptimierungskurve
RVSP	„right ventricular systolic pressure“: rechtsventrikulär systolischer Druck
RVSP _(FUP)	RVSP des FUP
SD	„standard deviation“: Standardabweichung
sHR	„subdistribution hazard ratios“
TVT	tiefe Venenthrombose

u. CI	unteres Konfidenzintervall
UKS	Universitätsklinik des Saarlandes
V/P-SPECT	„ventilation/perfusion single photon emission computed tomography“: Ventilations/Perfusions Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
V/P-Szintigraphie	Ventilations/Perfusions Szintigraphie
VC	Vitalkapazität
VKA	Vitamin K-Antagonisten
VTE	venöse Thromboembolie
zus. Eingr.	Zusatzeingriff
zus. H-VE	zusätzliche Herzvorerkrankungen
ZVD	zentraler Venendruck

Abbildungsverzeichnis

1	Diagnostischer Algorithmus der CTEPH/CTED	8
2	Echokardiographische Parameter zur Beurteilung der pH	9
3	Spiroergometrische Parameter, die auf eine pulmonale Perfusionsstörung hinweisen	10
4	Pulmonalisangiographie der rechten Lungenarterie	12
5	Therapeutischer Algorithmus der CTEPH/CTED	14
6	PTE Operationspräparat	22
7	Kaplan-Meier-Kurve des Langzeitüberleben	33
8	Graph der kumulative Inzidenz des Versterbens im Langzeitverlauf in Abhängigkeit der Todesursache	34
9	Kaplan-Meier-Kurven des Langzeitüberlebens	35
10	Boxplots PAPm, PAPm _(24h) & PAPm _(48h)	37
11	Kaplan-Meier-Kurve des Vergleichs des Langzeitüberlebens zwischen n. PAPm und res. pH bezüglich des CRD-freien Versterbens	38
12	Kaplan-Meier-Kurve des Vergleichs des Langzeitüberlebens zwischen n. PAPm und res. pH bezüglich des CRD-freien Versterbens abseits der 30-Tages-Letalität	39
13	Graph der kumulativen Inzidenz einer re-pH in Abhängigkeit der Zeit nach PTE	40
14	Boxplots PVR, PVR _(24h) & PVR _(48h)	41
15	Balkendiagramm 6MWT & 6MWT _(FUP)	42
16	Balkendiagramm 6MWT bei n. PAPm & res. pH	43
17	Tortendiagramme NYHA & NYHA _(FUP)	43
18	Gestapelte Balkendiagramme NYHA _(FUP) bei n. PAPm & res. pH	44
19	Boxplots pro BNP & pro BNP _(FUP)	45
20	Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich des Langzeitüberlebens	49
21	Koeffizientenplot peri- und postop. Prädiktoren bezüglich des Langzeitüberlebens	54
22	Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf	57
23	Koeffizientenplot peri- und postop. Prädiktoren bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf	60
24	Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich der 30-Tages-Letalität	63
25	Koeffizientenplot peri- und postop. Prädiktoren bezüglich der 30-Tages-Letalität	66
26	Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich postop. Komplikationen	69

27	Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bei postop. Komplikationen . . .	71
28	Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h . . .	73
29	Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h	75
30	Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich einer Beatmungszeit > 48 h . . .	76
31	Koeffizientenplot peri- und postop. Prädiktoren bezüglich einer Beatmungszeit > 48 h	78
32	Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines $PAPm_{(48h)} > 25$ mmHg . . .	79
33	Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines $PAPm_{(48h)}$ > 25 mmHg	82
34	Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines $PAPm_{(48h)} > 40$ mmHg . . .	84
35	Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines $PAPm_{(48h)}$ > 40 mmHg	86
36	Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines $PVR_{(48h)} > 150$ dyn*s*cm ⁻⁵ . . .	87
37	Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines $PVR_{(48h)}$ > 150 dyn*s*cm ⁻⁵	89
38	Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines $PVR_{(48h)} > 300$ dyn*s*cm ⁻⁵ . . .	90
39	Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines $PVR_{(48h)}$ > 300 dyn*s*cm ⁻⁵	92
40	Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines $6MWT_{(FUP)} < 450$ m . . .	94
41	Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines $6MWT_{(FUP)}$ < 450 m	95
42	Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines $NYHA_{(FUP)} > 2$	96
43	Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines $NYHA_{(FUP)} > 2$. . .	97
44	Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg . . .	98
45	Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines $RVSP_{(FUP)}$ > 35 mmHg	100
46	Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg . . .	101
47	Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines $RVSP_{(FUP)}$ > 50 mmHg	102
48	Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines pro BNP _(FUP) > 1200 pg/ml	103

49	Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines pro $\text{BNP}_{(FUP)}$ > 1200 pg/ml	104
50	Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines pro $\text{BNP}_{(FUP)} > 1799$ pg/ml	105
51	Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines pro $\text{BNP}_{(FUP)}$ > 1799 pg/ml	106
52	Gestapelte Balkendiagramme der präop. NYHA Stadien bezüglich der Lern- kurve des Operateurs	107
53	Gruppierte Boxplots der PAPm prä- und postop. bezüglich der Lernkurve des Operateurs	109
54	Balkendiagramm der res. pH bezüglich der Lernkurve des Operateurs	110
55	Gruppierte Boxplots der PVR prä- und postop. bezüglich der Lernkurve des Operateurs	111
56	Kaplan-Meier-Kurve bezüglich der Lernkurve des Operateurs	112
57	Balkendiagramm der 30-Tages-Letalität bezüglich der Lernkurve des Operateurs	112

Tabellenverzeichnis

1	Gruppe 4 der klinischen Klassifikation der pH	5
2	Langzeitüberleben	13
3	Klassifikationstabelle	19
4	NYHA Klassifikation der Evian-Konferenz	20
5	Präop. erhobene Variablen	23
6	Peri- und postop. erhobene Variablen	24
7	Erhobene Variablen der Nachuntersuchung	25
8	Subkohorten der Lernkurve	28
9	Parametrische Variablen	30
11	Kategoreale Variablen	32
12	Untersuchung der parametrischen Eigenschaft	36
13	Stat. Test: PAPm, PAPm _(24h) & PAPm _(48h)	37
14	Stat. Test: PVR, PVR _(24h) & PVR _(48h)	41
15	Stat. Test: 6MWT & 6MWT _(FUP)	42
16	Stat. Test: NYHA & NYHA _(FUP)	44
17	Stat. Test: pro BNP & pro BNP _(FUP)	45
18	Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. des Langzeitüberlebens aus der CRR	46
19	Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. des Langzeitüberlebens aus der COX-Regression	47
20	Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. des Langzeitüberlebens aus der CRR	52
23	Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. einer res. pH im Lang- zeitverlauf	59
24	Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. der 30-Tages-Letalität	61
26	Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. postop. Komplikationen	68
29	Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. einer Beatmungszeit > 24 h	74
31	Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. einer Beatmungszeit > 48 h	77
32	Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines PAPm _(48h) > 25 mmHg	78

33	Peri- und postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $PAPm_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$	81
34	Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $PAPm_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$.	83
35	Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $PAPm_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$	85
36	Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $PVR_{(48h)} > 150 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$	87
37	Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $PVR_{(48h)} > 150 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$	88
38	Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $PVR_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$	89
39	Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $PVR_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$	92
40	Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $6MWT_{(FUP)} < 450 \text{ m}$. .	93
41	Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $6MWT_{(FUP)} < 450 \text{ m}$	95
42	Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $NYHA_{(FUP)} > 2$	95
43	Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $NYHA_{(FUP)} > 2$	96
44	Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $RVSP_{(FUP)} > 35 \text{ mmHg}$.	98
45	Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $RVSP_{(FUP)} > 35 \text{ mmHg}$	99
46	Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $RVSP_{(FUP)} > 50 \text{ mmHg}$.	101
47	Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $RVSP_{(FUP)} > 50 \text{ mmHg}$	102
48	Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $pro \text{ BNP}_{(FUP)} > 1200 \text{ pg/ml}$	103
49	Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $pro \text{ BNP}_{(FUP)} > 1200 \text{ pg/ml}$	104
50	Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $pro \text{ BNP}_{(FUP)} > 1799 \text{ pg/ml}$	105
51	Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $pro \text{ BNP}_{(FUP)} > 1799 \text{ pg/ml}$	105
52	Präop. Variablen bezüglich der Lernkurve des Operateurs	106
53	Perioperative Variablen bezüglich der Lernkurve des Operateurs	108
55	Übersicht über die signifikanten präop. Prädiktoren und der Tendenzen	191
56	Übersicht über die signifikanten peri- und postop. Prädiktoren und der Tendenzen	192

1 Zusammenfassung

1.1 Kurzfassung

Hintergrund der Studie: Die pulmonale Thrombendarterektomie (PTE) ist die Therapie der Wahl der chronisch thromboembolisch pulmonalen Hypertonie (CTEPH). Es existieren nur wenige Daten bezüglich des Langzeitüberlebens, des Einflusses der residuell pulmonalen Hypertonie (res. pH) auf das Langzeitüberleben, der dazugehörigen Prädiktoren und einer Lernkurve des Operators. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die genannten Daten zu erfassen und vergleichend auszuwerten.

Methoden: Die vorliegende Studie umfasst 499 Patienten, bei denen zwischen Dezember 1995 und Dezember 2014 eine PTE an der Universitätsklinik des Saarlandes durchgeführt wurde. Die Daten wurden retrospektiv analysiert. Das Langzeitüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven, die Prädiktoren mittels „Competing Risk Regression“ (CRR), COX- und linearen Regressionsmodellen ausgewertet. Die Untersuchung bezüglich einer Lernkurve des Operators wurde über drei chronologisch gebildete Subkohorten mit zweimal 166 und einmal 167 Patienten durchgeführt.

Ergebnisse: Das Langzeitüberleben betrug nach 5, 10 und 15 Jahren $84,8 \pm 1,9 \%$, $77,1 \pm 2,7 \%$ und $59,2 \pm 5,3 \%$. 166 Patienten zeigten 48 h nach der PTE eine res. pH. Die Patienten, deren Todesursachen mit dem ätiologischen Formenkreis der CTEPH, oder der PTE direkt assoziiert waren, zeigten bei einem normalen pulmonalarteriellen Mitteldruck (PAPm) nach 10 Jahren eine Überlebensrate von $89,0 \pm 2,7 \%$. Im Gegensatz dazu betrug die Überlebensrate bei Patienten mit res. pH $67,9 \pm 4,7 \%$. Bezüglich des Langzeitüberlebens hatten Patienten mit einem New York Heart Association (NYHA) Stadium von 3 ein geringeres Risiko zu versterben, als die mit einem Stadium von 4 (sHR = 0,367, p = 0,0086). Ein höheres Kreatinin (sHR = 3,440, p < 0,0001) und ein niedrigeres Albumin (sHR = 0,907, p = 0,0274) zeigten neben einem hohen pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) (sHR = 1,000, p = 0,0004), einem niedrigeren Herzzeitvolumen (HZV) (sHR = 0,530, p = 0,0041) und Herzindex (HI) (sHR = 0,300, p = 0,0052) ein ebenfalls geringeres Risiko. Eine längere kardiopulmonale Bypasszeit (CPB) (sHR = 1,020, p < 0,0001) und die Anzahl an desobliterierten Segmenten (sHR = 0,872, p = 0,0039) wurden neben dem postoperativen pulmonalarteriellen Mit-

teldruck (PAPm) (sHR = 1,140 & 1,100, $p < 0,0001$) und PVR (sHR = 1,010 & 1,000, $p < 0,0001$) ebenfalls als Prädiktoren identifiziert. Für die res. pH wurden die Anzahl an desobliterierten Segmenten (OR = 0,839, $p = 0,0002$), der postoperative PAPm (OR = 1,201 & 1,178, $p < 0,0001$) und PVR (OR = 1,006, $p < 0,0001$) als Prädiktoren detektiert. Bezüglich der Lernkurve des Operators zeigte sich über die drei Subkohorten eine signifikante ($p < 0,0001$) Verringerung der mittleren Zeiten des hypothermen Kreislaufstillstands (HCA) von $44,1 \pm 21,2$ min über $26,4 \pm 10,5$ min auf letztlich $23,7 \pm 12,9$ min. Die 30-Tages-Letalität verbesserte sich ebenfalls signifikant ($p = 0,0007$) von 13,3 % auf 9,0 % und letztlich 3,0 %.

Schlussfolgerungen: Die prä- zu postoperativ verglichenen funktionell, invasiv und laborchemischen Werte und die Langzeitergebnisse bestätigen den Goldstandard der PTE in der Therapie der CTEPH. Mehrere Prädiktoren wurden identifiziert, welche Patienten detektieren können, die entweder sehr stark von einer PTE profitieren, oder postoperativ regelmäßig nachuntersucht werden sollten. Die über den Verlauf der drei Subkohorten abnehmenden HCA Zeiten und geringeren 30-Tages-Letalitäten bestätigen eine Lernkurve des Operators.

1.2 Abstract

Objective: Pulmonary endarterectomy (PEA) is the therapy of choice for chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension (CTEPH). There are limited data regarding long-term survival, the effect of residual pulmonary hypertension (res. pH) on long-term survival, their predictors and a learning curve of the surgeon. The aim of this study is to collect and compare these data.

Methods: Between December 1995 and December 2014, 499 patients underwent PEA at the Saarland University Medical Center. The data were analyzed retrospectively. Long-term survival was analyzed using Kaplan-Meier curves and predictors using competing risk regression, COX- and linear regression models. To examine a learning curve of the surgeon three subcohorts were grouped chronologically, which included twice 166 and once 167 patients.

Results: Overall survival rates at 5, 10 and 15 years after the surgery were $84.8 \pm 1.9 \%$, $77.1 \pm 2.7 \%$ and $59.2 \pm 5.3 \%$. 166 patients had res. pH 48 h after PEA. If the cause of death was etiologically related to CTEPH, or directly associated to PEA, patients survival rates at 10 years were $89.0 \pm 2.7 \%$. In contrast, survival rates of patients with a res. pH were $67.9 \pm 4.7 \%$. Patients with a New York Heart Association (NYHA) functional class of 3 had a lower risk of dying in long-term than those with a functional class of 4 (sHR = 0.367, $p = 0.0086$). A higher creatinine (sHR = 3.440, $p < 0.0001$) and a lower albumin (sHR = 0.907, $p = 0.0274$) showed a lower risk, in addition to a high pulmonary vascular resistance (PVR) (sHR = 1.000, $p = 0.0004$), a lower cardiac output (CO) (sHR = 0.530, $p = 0.0041$) and cardiac index (CI) (sHR = 0.300, $p = 0.0052$). Longer cardiopulmonary bypass time (CPB) (sHR = 1.020, $p < 0.0001$) and the number of desobliterated segments (sHR = 0.872, $p = 0.0039$) were also identified as predictors along with postoperative mean pulmonary pressure (PAPm) (sHR = 1.140 & 1.100, $p < 0.0001$) and PVR (sHR = 1.010 & 1.000, $p < 0.0001$). The number of desobliterated segments (OR = 0.839, $p = 0.0002$), the postoperative PAPm (OR = 1.201 & 1.178, $p < 0.0001$) and PVR (OR = 1.006, $p < 0.0001$) were detected as predictors for the res. pH. Regarding the learning curve a reduction of the mean time of hypothermic cardiac arrest (HCA) was observed over the three subcohorts, from 44.1 ± 21.2 min over 26.4 ± 10.5 min to finally 23.7 ± 12.9 min. The 30-day mortality rate also improved significantly ($p = 0.0007$) from 13.3 % to 9.0 % and finally 3.0 %.

Conclusions: The functional, invasive and laboratory chemistry values compared preoperatively and postoperatively and the long-term results confirm the gold standard of PTE in CTEPH therapy. Several predictors have been identified which can detect patients who either benefit greatly from PTE, or who should be regularly examined postoperatively. The decreasing HCA times over the course of the three subcohorts and also the lower 30-day mortality rates confirm a learning curve of the surgeon.

2 Einleitung und Fragestellung

2.1 Die chronisch thromboembolisch pulmonale Hypertonie

2.1.1 Definition und Klassifikation

Tabelle 1: Gruppe 4 der klinischen Klassifikation der pH [59]

CTEPH und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen
4.1 CTEPH
4.2 Andere Pulmonalarterien-Obstruktionen
4.2.1 Angiosarkome
4.2.2 Andere intravaskuläre Tumore
4.2.3 Arteritis
4.2.4 Angeborene Pulmonalarterien-Stenosen
4.2.5 Parasiten (Hydatidose durch Echinokokken)

Die chronisch thromboembolisch pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine Erkrankung der pulmonalen Gefäßstrombahn. Die Erhöhung des Blutdrucks im pulmonalen Kreislauf, der in der Pathophysiologie (siehe 2.1.4) näher erläutert wird, führt zu einer pulmonalen Hypertonie (pH) [58, 102] und wird in der ESC/ERS-Leitlinie der Gruppe 4 zugeordnet [58] (siehe Tabelle 1). In einigen wenigen Ausnahmen kann eine chronisch thromboembolische Gefäßerkrankung ohne manifeste pH in Ruhe beobachtet werden, wobei trotzdem eine objektivierbare funktionelle Einschränkung vorliegt, die chronisch thromboembolische Gefäßerkrankung („chronic thromboembolic pulmonary disease“ = CTED) [187]. Bei entsprechender Symptomatik entspricht die Therapie der CTED die der CTEPH [173]. Zu den Kriterien der CTEPH zählen [187]:

- Nachweis der pH mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung mit einem pulmonalarteriellen Mitteldruck („mean pulmonary artery pressures“ = PAPm) ≥ 25 mmHg und einem Lungenkapillaren-Verschlussdruck („pulmonary arterial wedge pressure“ = PAWP) ≤ 15 mmHg in Ruhe.
- Nachweis eines Ungleichgewichts in der Ventilations/Perfusions Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie („ventilation/perfusion single photon emission computed tomography“ = V/P-SPECT) mit einem größeren Perfusionsdefekt in einem Segment, in zwei Subsegmenten, der Nachweis einer pulmonalvaskulären Läsion in der Magnetresonanztomographie (MRT) oder in der Pulmonalisangiographie (PA) .
- Erhebung der Befunde nach mindestens dreimonatiger effektiver Antikoagulation.

2.1.2 Epidemiologie

Nach aktueller Studienlage liegt die Inzidenz weltweit bei 4 pro Million Erwachsener [78] und in Deutschland bei 5,7 pro Million Erwachsener [105]. Die Prävalenz liegt weltweit zwischen 3 - 30 pro Million Erwachsener[98]. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Diagnose unterrepräsentiert ist, zum einen ist sie durch das Fehlen spezifischer Symptome erschwert [187, 188]. Zum anderen ist die Diagnosestellung sehr komplex, weshalb auch bei Verdacht eine Vorstellung an einem CTEPH-Zentrum empfohlen wird [98]. Im Weiteren stellt die Abgrenzung einer akuten Lungenembolie (LE) von einer akuten Episode der CTEPH ein differentialdiagnostisches Problem dar. Wie die akute LE und die CTEPH verknüpft sind wird in der Ätiologie (siehe 2.1.3) näher beschrieben. In einer einfachen Modellrechnung zeigt sich die angesprochene Unterpräsentation der Diagnose [72]. Wir wissen aus statistischen Daten, dass die Inzidenz der LE 0,6 - 1,45 pro 1 000 Einwohner und Jahr beträgt [45, 139, 180]. Bei circa 80 Millionen Einwohner in Deutschland wären demnach 80 000 LE pro Jahr zu erwarten. Nimmt man eine Inzidenzrate für die CTEPH ein Jahr nach LE von 3,1 % an [145], sollten demnach 2 480 Neudiagnosen pro Jahr gestellt werden. Tatsächlich ist die Zahl der gesicherten CTEPH Diagnosen nach LE jedoch geringer [139, 145]. Bei lediglich 50 - 80 % der CTEPH Patienten ist anamnestisch eine akute LE festgehalten [23, 24, 50, 126]. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 63 Jahren, wobei das Geschlecht und das Alter keinen direkten Einfluss auf die Genese der CTEPH zeigen [146]. Kinder finden sich eher selten im Kollektiv der CTEPH Patienten [18].

2.1.3 Ätiologie

Die CTEPH ist in den meisten Fällen mit einer vorausgehenden venösen Thromboembolie (VTE) assoziiert und kann sich nach einer akuten LE als Komplikation einstellen [36, 118, 126, 152, 189, 190]. Eine internationale CTEPH-Datenbank zeigt in 74,8 % der Fälle eine oder mehrere vorausgehende akute LE und in 56,1 % der Fälle eine oder mehrere tiefe Venenthrombosen (TVT) in der Vorgeschichte [112, 146]. Im Gegensatz zur pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) kann sich ein erhöhter Faktor VIII [113] und erhöhte Phospholipidantikörper, beziehungsweise ein erhöhtes Lupus-Antikoagulanz [27, 113] zeigen. Weiterhin besteht eine Häufung der CTEPH bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB [23, 24, 112], die mit einem erhöhten Faktor VIII-Spiegel verknüpft sein könnte [27]. Eine Steigerung des Risikos lässt sich zudem bei Patienten mit hohen Thrombozytenzahlen zum Beispiel nach Sple-

nektomie, aber auch VA-Shunt, Schrittmacher- und intravenösen Kathetersystemen [87, 172], chronischer Osteomyelitis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen beobachten [23].

2.1.4 Pathophysiologie

Die CTEPH basiert auf einer nicht vollständig lysierten Embolie und somit einem Ausbleiben einer „restitutio ad integrum“ nach akuter LE [115]. Die nicht lysierten Emboli werden im Verlauf bindegewebig umgebaut [134]. Der abnorme Gefäßumbauprozess kann durch eine Entzündung [24], eine Infektion [25], eine Akkumulation von Stammzellen [193], abnormes Fibrinogen [133], zirkulierende Mikropartikel [55], eine Hemmung der Gefäßneubildung [2, 196], eine Splenektomie [23, 55], eine Schilddrüsen-Hormonsubstitution [23] oder durch eine Malignomkrankung [23] getriggert werden [111]. Aus histomorphologischer Sicht kann man den Gefäßumbauprozess größenbezogen unterscheiden. Große Gefäße zeigen einen reaktiven Gefäßumbau nach Embolie, wobei Gefäße unter 100 µm eine endotheliale Dysfunktion und bei pulmonaler Arteriopathie einen strukturellen Umbau der Gefäßwand und in-situ-Thrombosen aufweisen [99, 110, 135]. In Folge der nicht lysierten Emboli kann das pulmonalarterielle Lumen partiell verlegt, oder vollständig verschlossen werden [89]. Die Verringerung des Lumens führt in der Regel zu einer Zunahme des pulmonalvaskulären Widerstands („pulmonary vascular resistance“ = PVR) und nach hämodynamischen Prinzipien auch zu einem Anstieg des PAPm. Die vaskuläre Obstruktion und die Hämodynamik zeigen jedoch, wie zu erwarten wäre, keine enge Korrelation [10]. Diese Besonderheit spiegelt sich in der CTED wider, die Gefäßwandveränderungen und eine funktionelle Einschränkung, aber keine pH aufweist [187].

2.1.5 Symptome

Wie in der Pathophysiologie beschrieben, führen die Gefäßveränderungen in der Regel zu einer Zunahme von PVR und PAPm. Der erhöhte resultierende rechtsventrikuläre Druck führt weiterhin zu einer Rechtsherzhypertrophie und -dilatation. Symptome der resultierenden Rechtsherzinsuffizienz treten direkt oder erst nach Monaten bis Jahren auf [115]. Unbehandelt kommt es zu einer progredienten Rechtsherzinsuffizienz. Bleiben Symptome einer manifesten pH bei bestehender hämodynamischer Einschränkung in Ruhe aus, spricht man, wie zuvor beschrieben, von der CTED [187]. Die klinischen Symptome sind eher unspezifisch, wobei die Rechtsherzbelastung als Leitsymptom der CTEPH angesehen wird, aber auch bei einer pH anderer Genese auftreten kann [115]. Ein charakteristisches Symptom ist die Belastungsdyspnoe, die

in unterschiedlicher Ausprägung auftritt [50, 135]. Dazu gehören Müdigkeit und meist ein Leistungsknick. Episodisch progrediente Phasen nach einem symptomfreien Intervall finden sich bei der PAH nicht und ermöglichen, wenn vorhanden, eine Abgrenzung der CTEPH von der PAH [188]. Beinödeme und Hämoptysen werden bei der CTEPH häufiger beobachtet [188]. Die Prognose hängt im wesentlichen von dem Grad der pH und dem funktionellen Zustand bei Diagnosestellung ab [126, 181]. Hier zeigen bereits zwei Drittel der Patienten ein „New York Heart Association“ (NYHA) Stadium > 2 [72]. Das NYHA Stadium ermöglicht die Schwere der CTEPH abzuschätzen [16].

2.1.6 Diagnostik

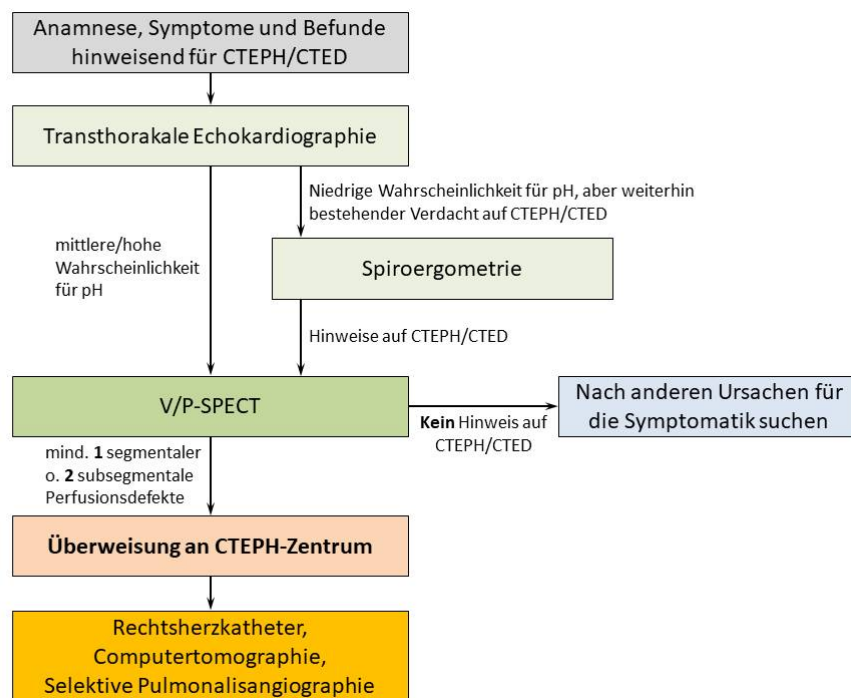


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus der CTEPH/CTED [187]

Allgemein: Die Kriterien der CTEPH, die bereits aufgeführt worden sind (siehe 2.1.1), gilt es in der Diagnosefindung über diagnostische Verfahren zu verifizieren. Eine frühzeitige Diagnose ist aus prognostischen Gründen anzustreben [126, 181]. Eine allgemeine Screening-Untersuchung nach akuter LE wird aktuell nicht empfohlen [58]. Persistieren nach einer akuten LE die Symptome, kann in 8,5 % der Fälle die Diagnose der CTEPH gestellt werden [74]. Die Reevaluation nach akuter LE erfolgt nach Ablauf von drei Monaten (siehe 2.1.1), unter Voraussetzung einer für diesen Zeitraum durchgeführten effektiven Antikoagulation. Nach aktuellen

Empfehlungen soll die Vorstellung eines Patienten mit Verdacht auf CTEPH in einem CTEPH-Zentrum erfolgen [98]. Ein CTEPH-Zentrum zeichnet sich durch ein interdisziplinäres Team aus Pneumologen, Kardiologen, Radiologen, Nuklearmedizinern und einem PTE-Chirurgen aus, die in der Diagnose und Therapie der CTEPH und PAH erfahren sind. Die mediane Latenzzeit nach Auftritt der Symptome bis zur Diagnosestellung beträgt in Expertenzentren 14 Monate [187].

Echokardiographie: Bei klinischem Verdacht auf eine CTEPH sollte die Durchführung einer Echokardiographie, gemäß den Empfehlungen der ESC/ERS-Leitlinien (siehe Abbildung 1), den ersten diagnostischen Schritt darstellen [64, 98]. Neben der Evaluierung über den rechtsventrikulär systolischen Druck („right ventricular systolic pressure“ = RVSP) sollten weitere Parameter berücksichtigt werden (siehe Abbildung 2) [64, 98], wenngleich diese zur Beurteilung der CTEPH noch nicht abschließend validiert wurden. In der Regel wird eine pH in der echokardiographischen Diagnostik erfasst [155].

Parameter	pathologisch	Kommentar
RVSP	> 35 mmHg	
RV-Diameter (basal)	> 42 mm	
RA-Fläche (endsystolisch)	> 18 cm ²	
RV-Wanddicke	> 5 mm	
TAPSE	< 16 mm	
RIMP	> 0,4	
Notching des Flusssignals im RVOT	qualitativ	qualitativ
Erweiterung der zentralen Pulmonalarterie	PA > Aorta	
Interventrikuläres Septum	Paradoxe Wandbewegung/D-Zeichen	qualitativ
Abkürzungen: RV = rechter Ventrikel, RA = rechtes Atrium, TAPSE = „tricuspid anular plane systolic excursion“, RIMP = „RV index of myocardial performance“, RVOT = „RV outflow tract“: RV-Ausflusstrakt, PA = Pulmonalarterie		

Abbildung 2: Echokardiographische Parameter zur Beurteilung der pH [155]

Spiroergometrie: Besteht nach einer bereits durchgeführten Echokardiographie mit niedriger Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CTEPH oder CTED, weiterhin der klinische Verdacht, empfehlen die ESC/ERS-Leitlinien eine Spiroergometrie (siehe Abbildung 1). Sowohl

die CTEPH als auch CTED können eine pulmonale Perfusionsstörung aufweisen, diese führt pathophysiologisch zu einer Zunahme des Totraumvolumens, welche spiroergometrisch erfassbar ist [73, 75]. Im Vergleich zur PAH zeigt sich die pulmonale Perfusionsstörung bei der CTEPH und CTED stärker ausgeprägt [73, 161]. Ein spiroergometrisches Zeichen für eine pulmonale Perfusionsstörung ist zum Beispiel eine erhöhte kapillär-alveoläre CO_2 -Differenz. Weitere sind in Abbildung 3 aufgeführt. Mit der Anwendung der Spiroergometrie können falsch negative Ergebnisse der Echokardiographie zum Teil im diagnostischen Algorithmus erfasst werden.

Parameter	pathologisch
EQ O_2	> 30,5
EQ CO_2	> 35,5
VE/ VCO_2 -Slope	> 37,5
P(A-a) DO_2	> 36,97 mmHg
P(c-ET) CO_2	> 5,18 mmHg
PET CO_2	< 31,33 mmHg
Abkürzungen: EQ O_2 = Atemäquivalent für O_2 (notwendiges Atemvolumen für die Aufnahme 1 Liter O_2), EQ CO_2 = Atemäquivalent für CO_2 (notwendiges Atemvolumen für die Aufnahme von 1 Liter CO_2), VE/ VCO_2 -Slope = Steigerung des Verhältnisses von Atemminutenvolumen/ CO_2 -Abgabe, P(A-a) DO_2 = Alveolär-arterielle O_2 -Partialdruckdifferenz, P(c-ET) CO_2 = Gradient zwischen kapillärem und endtidalem CO_2 -Partialdruck, PET CO_2 =endtidaler CO_2 -Partialdruck	

Abbildung 3: Spiroergometrische Parameter, die auf eine pulmonale Perfusionsstörung hinweisen [73]

Ventilation-/Perfusionsszintigraphie: Die Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie (V/P-Szintigraphie) sollte primär in 6 - 8 planaren Ansichten inklusive SPECT-Untersuchung durchgeführt werden [12, 13]. Die V/P-SPECT ist der planaren V/P-Szintigraphie diagnostisch überlegen [168], wird aber nur bei jedem zweiten Patienten zur pH-Abklärung eingesetzt [128]. Auch nach unauffälligem Befund in der computertomographischen Pulmonalisangiographie (CT-PA) ist die V/P-SPECT obligat und bleibt für die CTEPH und CTED die Bildgebung der Wahl [58, 86, 98, 128, 182, 189]. Die Sensitivität der V/P-SPECT liegt zwischen 96 - 97 % und die Spezifität zwischen 90 - 95 % [182]. In Abgrenzung zur idiopathischen PAH oder pulmonal veno-okklusiven Erkrankung, bei denen das V/P-SPECT nicht segmentale Defekte aufweist oder normal ausfällt [162] ist das Vorliegen der CTEPH oder CTED bei mindestens einen diskordanten Ausfall der Perfusion im Vergleich zur Ventilation eines Segments oder zweier Subsegmente möglich.

CT-Pulmonalisangiographie: Die Multidetektor CT-PA stellt ein mittlerweile etabliertes Verfahren im Nachweis einer CTEPH oder CTED dar [70], wobei ein unauffälliger Befund keinen Ausschluss ermöglicht [58, 182]. Limitiert ist die CT-PA aufgrund der Auflösung, da die Gefäßperipherie nicht präzise genug abgebildet werden kann [169]. Die CT-PA ist ein wichtiger Bestandteil in der präoperativen (präop.) Diagnostik und bietet Informationen über die Gefäßwände und den Gefäßstatus, welcher speziell für die Operationsplanung eine große Rolle spielt [63, 71, 119]. Obstruktionen, partielle Füllungsdefekte, organisierte Emboli, poststenotische Gefäßdilatationen oder intravaskuläre Bänder und Netze werden dargestellt und im Lungenfenster können sich Perfusionsunterschiede demaskieren [119, 186]. Diese Mosaikperfusion kann in 12 % der Fälle auch bei einer PAH gesehen werden [163], tritt jedoch bei der CTEPH und CTED verhältnismäßig häufiger auf. Die CT-PA kann mit einer Sensitivität von gerade mal 51 % eine CTEPH/CTED nicht sicher erfassen, ist allerdings für die Operationsplanung und eventuelle Differentialdiagnosen von diagnostischer Bedeutung [182].

MRT: Der Einsatz des MRT, mit dem Hintergedanken der Strahlenreduktion, hat aufgrund der technischen Limitation bezüglich der Ortsauflösung einen geringeren diagnostischen Nutzen [119]. Das MRT kann aber ebenso wie die digitale Volumentomographie [77, 171] und die Angioskopie [164] einem zusätzlichen Informationsgewinn dienen. Ergänzt man das MRT durch eine Perfusionsdarstellung mit Kontrastmittel erreichen hingegen einzelne Expertenzentren mittlerweile eine Sensitivität von 97 % bei einer Spezifität von 92 % [149].

Pulmonalisangiographie und Rechtsherzkatheter: Diagnostischer Goldstandard zur Bestätigung der CTEPH/CTED ist die PA [98]. Die PA-Darstellung, die zur Auswertung mindestens zwei Ebenen voraussetzt, sollte vorzugsweise in einem CTEPH-Zentrum durchgeführt werden [189]. Die vollständige Erfassung der Hämodynamik mittels Rechtsherzkatheter wird in gleicher Sitzung durchgeführt. Bildmorphologische Zeichen einer CTEPH oder CTED sind: „webs“, „pouches“, Wandunregelmäßigkeiten, ringförmige Stenosen bis hin zu kompletten Gefäßverschlüssen (siehe Abbildung 4). Die Darstellung der Gefäßmorphologie und die mögliche Beurteilung der zentralen und subpleural-kapillären Füllung tragen zur Entscheidungsfindung einer operativen oder interventionellen Therapie bei. Eine deutlich eingeschränkte subpleurale Perfusion weist bei pH auf eine Mikroangiopathie oder eine andere primäre Lungenerkrankung hin und ist mit einem erhöhten operativen Risiko verbunden [174]. Bei vorhandener normaler oder grenzwertiger Ruhedynamik im Rechtsherzkatheter sollte bei symptomatischen Patienten

eine Belastungsuntersuchung in Betracht gezogen werden [72, 73].

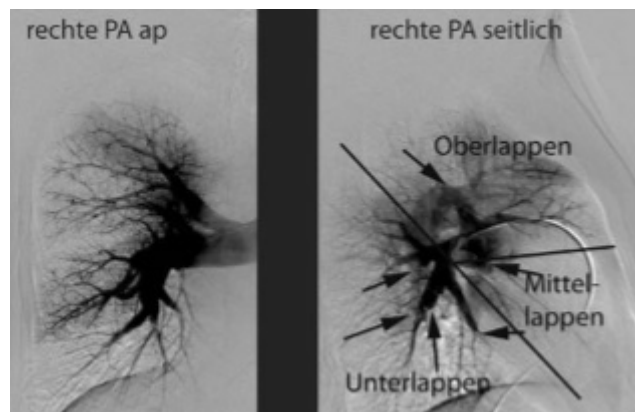


Abbildung 4: Pulmonalisangiographie der rechten Pulmonalarterie [188] (Die Pfeile zeigen Stenosen und Verschlüsse der Segmentarterien; PA = Pulmonalarterie; ap = anterior-posterior)

2.1.7 Prognose

Spontanprognose: Unbehandelt weist die CTEPH eine hohe Sterblichkeit auf. Überschreitet der PAPm einen Wert > 30 mmHg beträgt das mittlere 5-Jahres-Überleben 50 % [118], ab einem PAPm > 50 mmHg sinkt es auf 20 % [152].

Prognose unter medikamentöser Therapie: Unter Behandlung mit der löslichen Guanylatzyklase Riociguat zeigt sich eine Reduktion des PVR um $246 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ und ein Anstieg des 6-Minuten-Gehtests („6-minute walk test“ = 6MWT) um 46 m [97]. Die Überlebensraten unter Behandlung mit Riociguat betragen nach 9, 36 und 72 Monaten 97 %, 91 % und 81 % bei einem progressionsfreien Überleben von 73 %, 49 % und 35 % [67]. Die CHEST-1 und PATENT-2 Studie zeigt ein 2-Jahresüberleben von 93 % bei einem progressionsfreien Überleben von 82 % [62, 165]. Über die „off label“-Behandlung mit dem Endothelin Rezeptor Antagonist Bosentan lässt sich zwar eine Reduktion des PVR um $146 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, aber kein Anstieg der Gehstrecke im 6MWT erreichen [88].

Prognose nach Ballonangioplastie: Mehrere Studien zeigen eine Verbesserung der Hämodynamik bei sinkenden Komplikationsraten und einer insgesamt fallenden postinterventionellen Letalität [5, 56, 82, 83, 96, 101, 141, 185, 192]. Drei dieser Studien konnten eine anhaltend verbesserte Hämodynamik ein Jahr postinterventionell nachweisen [82, 83, 141]. Ergebnisse bezüglich des Langzeitüberlebens stehen noch aus.

Prognose nach PTE Die Prognose nach PTE hängt von dem präop. funktionellen Zustand des Patienten [126, 181] und der Erfahrung des PTE-Chirurgen ab [126]. Nach erfolgreicher PTE zeigen die meisten Patienten eine deutliche Besserung der Symptome und überwiegend eine Normalisierung der Hämodynamik [124, 126]. Die Lebensqualität nach PTE erreicht nahezu das Niveau der Normalbevölkerung [6]. In etwa 10,1 % - 35 % der Fälle kann, je nach Definition der postoperativen (postop.) pH, eine residuelle pH (res. pH) verbleiben [26, 27, 36, 91, 140], welche häufig mit sehr distal und damit für den PTE Chirurg nicht erreichbaren Thromben oder einer zusätzlich relevanten Mikroangiopathie assoziiert ist [29, 60]. Eine res. pH oder wiedereintretende pH (re-pH) zeigen insgesamt eine schlechtere Prognose [146]. Der präop. PVR [91] und eine res. pH [91, 126] sind Prädiktoren für die perioperative (periop.) Letalität. Das Langzeitüberleben nach PTE wird in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Langzeitüberleben

Überleben nach x Jahren	1	3	5	10
England [29]	86 %	84 %	79 %	72 %
Dänemark [103]		84 %	77 %	62 %
die vorliegende Studie	88 %	87 %	85 %	77 %

2.1.8 Therapie

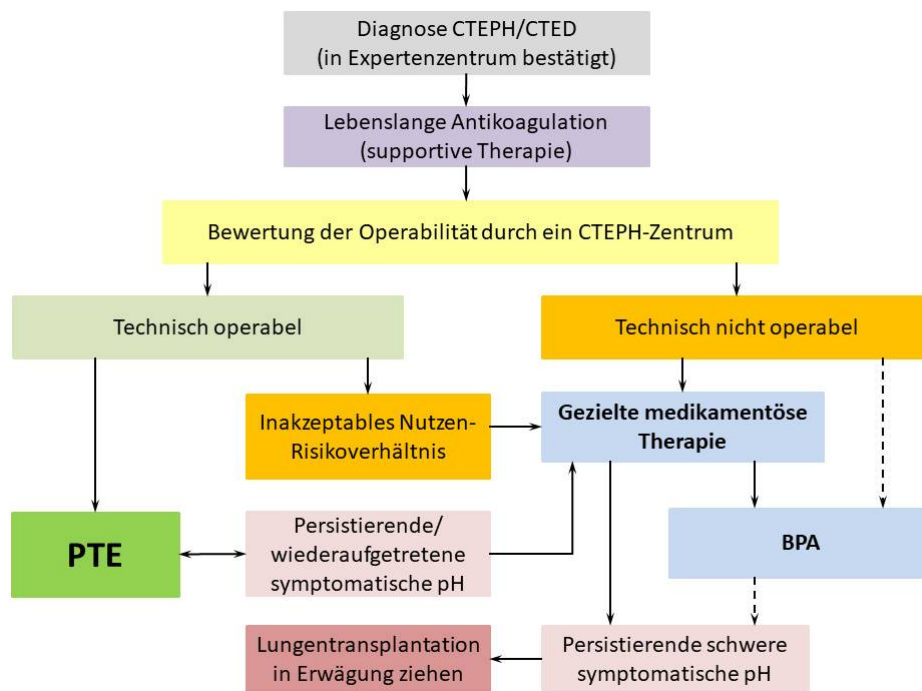


Abbildung 5: Therapeutischer Algorithmus der CTEPH/CTED [59]

Allgemein: Es existieren zurzeit drei Therapieschenkel: Die medikamentöse Therapie, die Ballonangioplastie (BPA) und die PTE. Die Lungentransplantation ist die „ultima ratio“ bei schwerer und vor allem peripherer CTEPH oder CTED. Die PTE ist bei CTEPH und CTED, unter Ausschluss von Kontraindikationen, die Therapie der Wahl [58, 187]. Sie sollte aus prognostischen Gründen vorzugsweise an einem CTEPH-Zentrum durchgeführt werden [126].

Medikamentöse Therapie: Es werden eine supportive und symptomorientierte Therapie unterschieden. Supportiv kann die CTEPH und CTED mit Antikoagulantien, Diuretika und bei Hypoxämie mit einer Sauerstofflangzeittherapie behandelt werden [58]. Eine lebenslange orale Antikoagulation wird generell unabhängig von der PTE empfohlen und soll rezidivierende Thrombosen und reaktive Umbauvorgänge, vor allem in noch nicht betroffenen Arealen, reduzieren und verhindern [58, 102]. Aufgrund jahrelanger Erfahrung mit Vitamin K-Antagonisten (VKA) und bei fehlender Datenlage zur Effektivität und Sicherheit der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) werden weiterhin VKA als Standard bei der CTEPH eingesetzt [58]. Die symptomorientierte medikamentöse Therapie wird bei CTEPH oder CTED erwogen, wenn ein inakzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis für die PTE vorliegt, der Patient als inoperabel

eingestuft wird, eine res. pH besteht oder eine re-pH auftritt [58]. Einzig für die CTEPH und CTED zugelassenes Medikament ist der orale Stimulator der löslichen Guanylatzyklase Riociguat [165]. Der „off-label“ Gebrauch weiterer Medikamente kann ebenfalls erwogen werden [59]. Hierbei handelt es sich um Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Bosentan), Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z.B. Sildenafil) und Prostazyklin-Analoga (z.B. Iloprost).

Ballonangioplastie: Die BPA ist indiziert, wenn eine Inoperabilität besteht, aber die Zielgebiete für das intraluminale Verfahren noch erreichbar sind [95, 132]. Sie ist eine interventionelle perkutane Therapie der CTEPH und CTED, bei der intraluminale Stenosen und Verschlüsse intravasal mittels Ballonkatheter dilatiert werden. Aus prognostischen Gründen beschränkt man die Dilatation pro Sitzung auf 1 - 4 Segmente [95, 132, 170], sodass pro Patient im Schnitt 4,8 Sitzungen für eine merkliche Besserung der pH nötig sind. Die Letalitätsrate liegt mittlerweile unter 1 % [4, 56, 95, 132]. Restenosen scheinen auch ohne Stenteinlage relativ selten zu sein, wobei die Datenlage hierzu noch nicht eindeutig ist. Das Reperfusionssödem stellt eine schwerwiegende Komplikation dar, konnte aber mittlerweile auf unter 2 % gesenkt werden [84].

PTE: Die PTE ist der Goldstandard in der Therapie der CTEPH und CTED [58, 189, 190]. Bei 83,3 % der Patienten normalisiert sich die Hämodynamik postop. [126]. Die PTE ist die einzige Möglichkeit eine „restitutio ad integrum“ der pH bei CTEPH oder CTED zu erreichen [181]. Die Entscheidung der Operabilität eines Patienten gestaltet sich äußerst kompliziert und wird von einem interdisziplinären Team, aber federführend von dem PTE-Operator, der in der Indikation erfahren sein muss, getroffen [58, 189, 190]. Die PTE ist im Gegensatz zur Embolektomie bei akuter LE eine bilaterale geschlossene sequentielle Thrombendarteriektomie, die eine Ausschälplastik darstellt und im Bereich der Media der Gefäßwände durchgeführt wird. Die PTE sollte aufgrund der niedrigeren Letalität und dem Umstand, dass kleinere Zentren mehr Patienten als inoperabel einstufen, an größeren Zentren forciert werden [126]. Eine präop. bestehende medikamentöse Therapie zeigt bezüglich der postop. Ergebnisse keine signifikant besseren Ergebnisse [151], verzögerte allerdings die PTE [94], welche sich negativ auf die Prognose auswirkt [188]. Bei schweren Formen, zum Beispiel ab einem $PVR > 1200 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ [20, 138, 177], sollte bereits intra- oder postop. eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) erwogen werden [58].

2.2 Fragestellung

Die chirurgische Desobliteration hat sich in der Behandlung der CTEPH/CTED als Therapie der Wahl durchgesetzt und kann die pH in vielen Fällen beseitigen [58, 126, 189, 190]. Aus England und Dänemark wurden bereits Daten bezüglich des Langzeitüberlebens publiziert, wobei ihre Reproduzierbarkeit noch unklar ist [29, 103]. Hieraus und aus weiterführenden Überlegungen ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Welches Langzeitüberleben wird nach erfolgter PTE erreicht?
2. Steigert sich die über die funktionellen und subjektiven Werte gemessene Lebensqualität der Patienten nach PTE?
3. Welche Prädiktoren finden sich bezüglich:
 - a) des Langzeitüberlebens?
 - b) einer res. pH im Langzeitverlauf?
 - c) der 30-Tages-Letalität?
 - d) einer postop. Komplikationen?
 - e) der Liegezeit auf der Intensivstation?
 - f) einer postop. res. pH?
 - g) schlechter Langzeitergebnisse?
4. Existiert eine Lernkurve des Operators?

3 Material und Methoden

3.1 Studienaufbau

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive klinische Querschnittstudie, deren Zielsetzung es ist, den postop. Verlauf der PTE bei zugrundeliegender CTEPH, beziehungsweise CTED zu evaluieren und Prädiktoren bezüglich bereits aufgeführter Fragestellungen (siehe 2.2) zu finden. Die Ethikkommission des Saarlandes zeigte nach Vorlage des Forschungsvorhabens keine Einwände und führt die Studie unter der Registrierungsnummer 139/14. Die primär durchgeführte Analyse befasst sich mit dem Langzeitüberleben und der darauf bezogenen Detektion von Prädiktoren. Prädiktorenanalysen weiterer Fragestellungen haben die Zielsetzung der Hypothesengenerierung. Hierfür wurde die 30-Tages-Letalität, postop. Komplikation nicht näher spezifizierter Entität, die Liegezeit auf der Intensivstation gemessen an der Beatmungszeit, eine postop. res. pH und mehrere Langzeitergebnisse ausgewertet. Die Langzeitergebnisse wurden anhand zuvor festgelegter Schwellenwerte wichtiger funktionell, laborchemisch und hämodynamischer Variablen der CTEPH/CTED definiert. Folgende Werte wurden hierfür betrachtet: Das NYHA Stadium, der 6MWT, das Propeptid B-Typ natriuretisches Peptid („pro brain natriuretic peptide“ = pro BNP) und der RVSP. Eine letzte statistische Analyse untersucht eine mögliche Lernkurve des Operators, welche sich zahlenmäßig etwa gleich groß chronologisch ausgewählter Subkohorten bedient.

3.2 Studienkohorte

Die retrospektive Datenerhebung der vorliegenden Studie umfasst alle PTEs die ab dem 08.12.1995 bis einschließlich 16.12.2014 an der Universitätsklinik des Saarlandes (UKS) durchgeführt wurden. Die Anzahl (n) der Patienten, die in diesem Zeitraum eine PTE erhielten beläuft sich auf n = 499. Alle Operationen wurden von Herrn Prof. Dr. med. H.- J. SCHÄFERS durchgeführt.

3.3 Quellen der Datenerhebung

Grundlage der Datenerhebung war eine bereits existierende Excel-Datentabelle mit Patienteninformationen und Untersuchungsergebnissen der PTE-Patienten des UKS, die ab dem

08.12.1995 bis einschließlich 20.11.2012 geführt und bereits für Veröffentlichungen verwendet wurde [107, 108, 109, 181]. Die bestehende Datensammlung wurde stichprobenartig auf Korrektheit untersucht, bis einschließlich 16.12.2014 vervollständigt und um weitere Variablen, sowie die Langzeitergebnisse ergänzt. Für die Ausarbeitung der Datensammlung wurden archivierte Patientenakten der Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie des UKS und die über den persönlichen Kontakt mit den Patienten, deren behandelnden Ärzte oder deren Angehörigen gewonnene Daten, verwendet. Neuere präop. Befunde der Patienten wurden über eine ausführliche Anamnese und im Falle guter Qualität aus den Voruntersuchungen der zuweisenden Kliniken übernommen. Fehlten einzelne Untersuchungsdaten, oder waren sie von nicht ausreichender Qualität, wurden sie an am UKS wiederholt. Die Laborwerte wurden routinemäßig präop. im Labor des UKS bestimmt. Die peri- und postop. Variablen wurden den Patientenakten entnommen. Die Hämodynamikwerte wurden mittels Swan-Ganz Katheter, der routinemäßig bis 48 h postop. belassen wurde, ermittelt und berechnet. Insgesamt 22 Patienten erhielten eine Nachuntersuchung an der Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie des UKS. Diese bestand aus einem 6MWT, einer Echokardiographie und einer Laboruntersuchung mit Fokus auf den pro BNP Wert. Zum Erhebungszeitpunkt befanden sich 23 Patienten in regelmäßiger Nachsorgeuntersuchung der pneumologischen Abteilung der UKS, über die deren Untersuchungsdaten bereitgestellt wurden. Die Untersuchungsergebnisse größerer Patientenkollektive wurden von der Universitätsklinik Dresden und der Missionsärztlichen Klinik Würzburg zur Verfügung gestellt.

3.4 Langzeituntersuchung

Die Langzeituntersuchung der Patientenkohorte enthält Befund- und Zensurdaten ab dem 16.01.1996 bis einschließlich 18.11.2016. Unter Berücksichtigung der 30-Tages-Letalität konnten für $n = 435$ Patienten Langzeitergebnisse erfasst werden. Insgesamt verstarben über diesen Betrachtungszeitraum 89 Patienten. Nach Prüfung der Entität des Versterbens erfolgte die Zuordnung in eine von vier unterschiedlichen Gruppen, welche den Zusammenhang zur CTEPH, beziehungsweise CTED darstellen (siehe Tabelle 3). Zensierte, aber nicht verstorbene Patienten wurden der Gruppe 0 zugeteilt. Die Gruppe 1 beinhaltet Patienten, die aufgrund einer unmittelbaren Folge, respektive Komplikation der PTE verstarben. Todesursachen, die mit dem Formenkreis der CTEPH, oder CTED in Verbindung stehen, so vor allem Herzkreislauf- und Lungenerkrankungen, thromboembolische Ereignisse, wurden der Gruppe 2 zugeteilt. Zum

Tode führende Erkrankungen, die als unabhängig von der CTEPH oder CTED zu betrachten sind, finden sich in Gruppe 3. Für 13 Patienten konnte die Todesursache nicht in Erfahrung gebracht werden. Diese wurden der Gruppe 1 als hypothetisch am schlechtesten zu erwartenden Todesursache zugeordnet.

Tabelle 3: Klassifikationstabelle

Klassifikation des Zensurereignisses	
0	zensierte lebende Patienten
1	unmittelbare Folge / Komplikation der PTE
2	ätiologischer Formenkreis der CTEPH / CTED
3	Todesursache unabhängiger Entität

3.5 Generierung der Daten der Langzeituntersuchung

Aufgrund der oft hohen Entfernung des Wohnorts der Patienten wurde auf eine persönliche Vorstellung der Patienten am UKS weitgehend verzichtet. Befunde wurden nach dem Einverständnis der Patienten über deren behandelnde Kardiologen, Pneumologen und Hausärzten angefordert und eingeholt. Im persönlichen Patientengespräch wurde eine aktuelle NYHA Evaluation erhoben (siehe 3.6.1).

3.6 Nachuntersuchung bezüglich des Langzeitüberlebens an der UKS

3.6.1 NYHA

Die NYHA Klassifikation wurde als Standardinstrument zur subjektiven Einschätzung des funktionellen Schweregrades bei kardiopulmonal eingeschränkten Patienten nach den Modifizierungen in der Evian-Konferenz (siehe Tabelle 4) über das direkte Patientengespräch erhoben. Diese modifizierte Form des NYHAs wurde ebenfalls von der Venedig-Konferenz übernommen [16]. Alle Patienten wurden für die Bestimmung des NYHA Stadiums vereinfacht nach dem Auftreten einer Dyspnoe oder Erschöpfung bei Treppensteigen gefragt. Beschwerdefreien Patienten wurde das NYHA Stadium 1 zugeordnet. Gaben Patienten an nach zwei Stockwerken Dyspnoe oder Müdigkeit zu verspüren, erhielten sie das NYHA Stadium 2. Nach weniger als einem Stockwerk, aber ohne bestehende Ruhedyspnoe, erfolgte die Zuordnung in das Stadium 3. Bei bestehender Ruhedyspnoe wurde das Stadium 4 vergeben.

Tabelle 4: NYHA Klassifikation der Evian-Konferenz [16]

NYHA 1	Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
NYHA 2	Patienten mit pulmonaler Hypertonie und einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
NYHA 3	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
NYHA 4	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Unfähigkeit, irgendwelche körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

3.6.2 pro BNP

Der pro BNP Wert wurde über das biologisch unwirksame Spaltprodukt, das N-terminale pro BNP, im Serum bestimmt. Die pro BNP Konzentration wurde für die Nachuntersuchung („follow up“ = FUP) laborchemisch bestimmt, ließe sich aber auch mittels Teststreifen und entsprechenden Lesegeräten ermitteln [122]. Der pro BNP Wert wurde für die Patienten, die an einer Nachtuntersuchung teilnahmen, im Labor des UKS bestimmt.

3.6.3 6MWT

Die Durchführung des 6MWT erfolgte unter Berücksichtigung der Leitlinien der American Thoracic Society an der UKS [34]. Die relativen und absoluten Kontraindikationen führten bei keinem der nachuntersuchten Patienten zum Ausschluss. Lediglich ein Patient konnte aufgrund eines rheumatologischen Grundmorbus den 6MWT nicht antreten. Durchgeführt wurde der 6MWT auf dem Flur der Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie der UKS. Eine Strecke von insgesamt 50 m wurde zunächst abgemessen und auf dem Boden deutlich markiert. Die Patienten wurden aufgefordert bei Erreichen der Markierung jeweils in die Gegenrichtung weiter zu gehen. Die Zeit wurde mit der Hilfe einer Stoppuhr gemessen. Nach abgelaufenen 6 min wurde die letzte Stelle des Patienten markiert, die Differenz zur Wendemarke gemessen und die zurückgelegte Strecke ermittelt. Da es sich bei dem 6MWT um einen sehr gut erprobten Test handelt, konnte er ohne Anwesenheit eines bereits approbierten Arztes erfolgen [48].

Der 6MWT musste bei keinem Patienten unterbrochen werden. Vor Beginn wurde bei jedem Patienten in Ruhe der Puls und die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter gemessen. Danach wurden die Patienten instruiert, nach Möglichkeit innerhalb von 6 min, ohne zu rennen und unter Berücksichtigung der gezeigten Wendemarken, so weit wie möglich zu gehen um ein bestmögliches Ergebnis zu erzielen. Es erfolgte ebenfalls eine Aufklärung darüber, dass der Test abubrechen sei, wenn zum Beispiel Atembeschwerden, oder retrosternale Schmerzen auftreten sollten. Den Patienten wurde die Zeit minütlich angesagt und zusätzlich unterstützende Worte zugesprochen, da diese die Gehstrecke signifikant verlängern können und zulässig sind [65].

3.6.4 RVSP

Primärer Fokus der echokardiographischen Untersuchung war die Abschätzung des RVSP [64, 98]. Mit Hilfe des Dopplereffekts wurde die maximale Geschwindigkeit des Insuffizienzjets der Trikuspidalklappe, welcher Voraussetzung der Messung ist, ermittelt [58]. Über die modifizierte Bernoulli-Gleichung konnte der RVSP bestimmt werden: $RVSP = (V_{max}^2 * 4) + ZVD$. Ein normaler zentraler Venendruck (ZVD) von 0 - 5 mmHg entsprach einem inferioren vena cava (IVC) Diameter < 2,1 cm bei einem Kollaps > 50 % unter forcierter Inspiration. Auf einen erhöhten ZVD von 10 - 20 mmHg deutete bei einem IVC Diameter von > 2,1 cm ein Kollaps < 50 % bei forcierter Inspiration oder < 20 % unter normaler Inspiration hin. Ein ZVD von 8 mmHg wurde angenommen und verwendet, wenn die beschriebenen Bedingungen nicht beurteilt werden konnten [58].

3.7 PTE

Operationstechnik [115]: Der Thorax wurde über eine mediane Sternotomie eröffnet. Erster Schritt stellte, nach Eröffnung des Thorax, der Anschluss an die extrakorporale Zirkulation dar. Hierüber wurde zur Etablierung einer tiefen Hypothermie die Körperkerntemperatur auf 20 °C gesenkt. Um eine Blutleere innerhalb des pulmonalen Gefäßbaums zu erzielen wurde aufgrund bronchopulmonaler Kollateralen nach Erreichen der Zieltemperatur die Zirkulation für ein Intervall von 20 - 30 min unterbrochen. Die Hypothermie diente der Protektion der neurokognitiven Funktion [184]. Die Inzision der Pulmonalarterien erfolgte getrennt. Nach Eröffnung der Pulmonalarterien wurde jeweils eine Dissektionsschicht zwischen der Intima und

dem fibrotischen Material auf der Höhe der zentralen Gefäße, beziehungsweise Lappenarterien entwickelt, in die Peripherie bis auf Segment- und Subsegmentebene verfolgt und schließlich desobliteriert (siehe Abbildung 6). Nach Verschluss der Inzision wandte man sich der Gegenseite zu. Weitere herzchirurgische Eingriffe, wie der Verschluss eines persistierenden Foramen ovale, koronare Bypässe, Eingriffe an Herzklappen und Weitere konnten, wenn nötig, während des Intervalls der Wiedererwärmung im kardioplegischen Herzstillstand durchgeführt werden. Die Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation erfolgte nach dem Erreichen der Normothermie. Den letzten Schritt stellte der Wiederverschluss des Thorax dar.

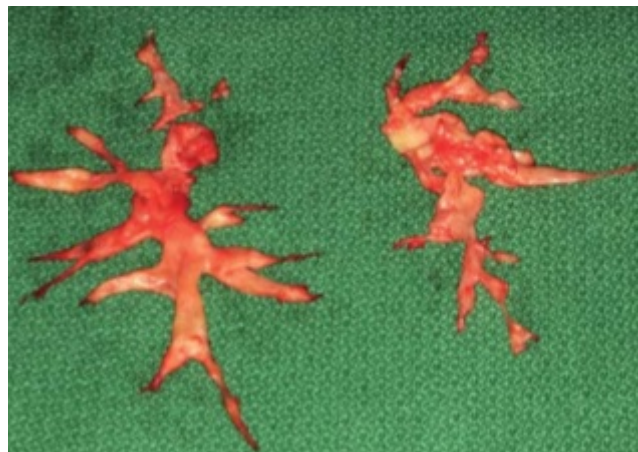


Abbildung 6: PTE Operationspräparat [188]

Postop. Management: Primäres Ziel nach PTE war eine eventuell res. pH gering zu halten und gleichzeitig ein adäquates Herzzeitvolumen (HZV) aufrechtzuerhalten. Die pulmonale Vasodilation konnte und wurde, wenn nötig, mit intravenösen Nitraten, Prostazyklin oder mit inhalativ appliziertem Iloprost reguliert [115]. Ein in der Mehrzahl auftretender peripherer Widerstandsverlust wurde zur Gewährleistung einer suffizienten Perfusion mit Noradrenalin und teilweise zusätzlich mit Vasopressin therapiert [115]. Eine therapeutische Antikoagulation nach PTE wurde den allgemeinen Empfehlungen folgend etabliert [58, 102]. In den ersten sechs Stunden postop. wurde unfractioniertes Heparin therapeutisch verwendet und über Laborkontrollen auf den doppelten Normwert der partiellen Thromboplastinzeit eingestellt. Aufgrund jahrelanger Erfahrung wurde standardmäßig im Verlauf mit VKA [58] ein „international normalized ratio“ (INR) zwischen 3,0 und 3,5 eingestellt [115]. Auf den Einsatz von NOAKs wurde aufgrund unzureichender Datenlage und langjähriger Erfahrung mit VKA verzichtet [102].

Postop. Komplikationen: Die schwersten Komplikationen nach PTE waren das Auftreten eines Reperfusionsödems oder eines Rechtsherzversagens, welches durch eine schwere res. pH verursacht werden kann [49]. Eine ECMO-Therapie wurde leitlinienkonform vorgehalten [93] und hätte bei massivem Reperfusionsödem oder bei res. pH eingesetzt werden können [20]. Ein Reperfusionsödem wäre venovenös und eine hämodynamische Instabilität oder endobronchiale Blutungskomplikation venoarteriell therapiert worden [20, 140].

3.8 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 23 (Chicago, Illinois, USA), JMP 9.0.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA), Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA), GraphPad Prism 6.01 (GraphPad Software, San Diego, California, USA) und RStudio Version 1.0.136 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) verwendet. Das Signifikanzniveau für die statistischen Analysen wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3.9 Erhobene Variablen

3.9.1 Präop. Variablen

Tabelle 5: Präop. erhobene Variablen

Basisdaten:	Alter Geschlecht Gewicht Körpermasseindex („body-mass-index“ = BMI) Körperoberfläche („body surface area“ = BSA)
Funktionswerte:	6MWT NYHA Stadium
Risikofaktoren/Komorbiditäten:	arterielle Hypertonie (art. Hypert.) Hyperlipoproteinämie (HLP) Rauchen Diabetes Mellitus (DM) zusätzliche Herzvorerkrankungen (zus. H-VE)

	Thrombophilie rezidivierende Lungenarterienembolien (rez. LE) Niereninsuffizienz (NI)
Laborwerte:	Kreatinin Harnstoff (Hst) Aspartat-Aminotransferase (ASAT) Alanin-Aminotransferase (ALAT) γ -Glutamyltransferase (γ GT) Bilirubin Cholinesterase (ChE) Albumin Quick pro BNP
Blutgase:	Sauerstoffpartialdruck (pO_2) Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO_2)
Lungenfunktion:	Forciertes expiratorisches Volumen (FEV_1) Vitalkapazität (VC)
Hämodynamik:	PAPm PVR HZV Herzindex (HI)

3.9.2 Peri- und postop. Variablen

Tabelle 6: Peri- und postop. erhobene Variablen

periop. Variablen:	kardiopulmonaler Bypass („cardiopulmonary bypass“ = CPB) hypothermer Herzstillstand („hypothermic cardiac arrest“ = HCA) Aortenklammung („aortic cross-clamping“ = AXC) OP Zeit Extraktion Zusatzeingriff (zus. Eingr.)
Beatmung:	Intubationszeit

Blutgase:	pO ₂ 24 h postop. (pO _{2(24h)}) pCO ₂ 24 h postop. (pCO _{2(24h)})
Hämodynamik:	PAPm 24 h postop. (PAPm _(24h)) PAPm 48 h postop. (PAPm _(48h)) PVR 24 h postop. (PVR _(24h)) PVR 48 h postop. (PVR _(48h)) HZV 24 h postop. (HZV _(24h)) HI 24 h postop. (HI _(24h))
postop. Variablen:	Komplikationen

3.9.3 Variablen der Nachuntersuchung

Tabelle 7: Erhobene Variablen der Nachuntersuchung

Allgemein:	Zensurdatum Zeit zwischen OP und Nachuntersuchung Versterben (Tabelle 3)
Funktionelle Werte:	6MWT des FUP (6MWT _(FUP)) NYHA des FUP (NYHA _(FUP))
Labor:	pro BNP des FUP (pro BNP _(FUP))
Hämodynamik:	RVSP des FUP (RVSP _(FUP))

3.10 Statistische Analysen

3.10.1 Graphische Darstellung und weitere Untersuchungen des Langzeitüberlebens

- Mit Hilfe des statistischen Modells nach Kaplan-Meier wurden die verschiedenen Untersuchungen des Langzeitüberlebens graphisch dargestellt.
- Die Freiheit des mit der CTEPH assoziierten Versterbens („CTEPH related death“ = CRD) beschreibt das Langzeitüberleben der Gruppe 1, 2 und der bereits Gruppe 1 zugeordneten unbekannten Entität (siehe Tabelle 3).
- Die Kaplan-Meier Kurven wurden über den log-rank Test miteinander verglichen.

- Statistischer Vergleich der alters- und geschlechtsadjustierten deutschen Allgemeinbevölkerung.
- Eine res. pH wurde ab einem $\text{PAPm}_{(48h)} \geq 25$ mmHg nach PTE definiert.
- Für die Betrachtung der kumulativen Inzidenz einer re-pH im Langzeitverlauf wurde ein $\text{RVSP} > 40$ mmHg in der Nachuntersuchung definiert.
- Für die graphischen Vergleiche der prä- und postop. Variablen wurden bei parametrischer Eigenschaft Balkendiagramme, bei nicht parametrischer Eigenschaft Boxplots und bei kategoriale Eigenschaft Tortendiagramme oder gestapelte Balkendiagramme verwendet.

3.10.2 Vergleich pH relevanter prä- und postop. Daten

- PAPm , $\text{PAPm}_{(24h)}$ & $\text{PAPm}_{(48h)}$
- PVR , $\text{PVR}_{(24h)}$ & $\text{PVR}_{(48h)}$
- 6MWT & $6\text{MWT}_{(FUP)}$
- pro BNP & pro $\text{BNP}_{(FUP)}$

Zunächst wurde auf Normalverteilung mit Hilfe graphischer Analysen getestet. Hierfür wurden Histogramme mit Normalverteilungskurven, QQ-Diagramme und trendbereinigtem QQ-Diagramme verwendet. Im Weiteren wurde die Schiefe und Kurtosis beurteilt und der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Parametrische Daten wurden über den Mittelwert und die Standardabweichung („standard deviation“ = SD) und nichtparametrische über den Median und den Interquartilsabstand („interquartile range“ = IQR) angegeben. Die statistischen Untersuchungen zwischen den prä- und postop. gemessenen Werte wurden nach zuvor bestimmten Eigenschaft wie folgt ausgewählt:

- Bei nicht vorhandener Normalverteilung wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Test verwendet.
- Bei vorhandener Normalverteilung erfolgte die Anwendung des parametrischen gepaarten T-Tests.
- Zur Verlaufsuntersuchung der präop. Werte und der 24 h & 48 h postop. Werte, wurde bei nicht vorhandener Normalverteilung und mehr als zwei Stichproben der Friedmann-Test angewandt.

3.10.3 Primäre Prädiktorenanalyse

Prädiktorenanalyse für das Langzeitüberleben (siehe 4.4)

- Für die Prädiktorenanalyse bezüglich des Langzeitüberlebens wurde das Verfahren der „competing risk regression“ (CRR) angewendet. Zur Überprüfung der Qualität wurde parallel eine COX-Regression als Näherung erstellt. Für diese Näherung wurde die Gruppe 1 aus der Klassifikation für das Versterben (siehe Tabelle 3) als Zensurereignis definiert.
- Die Tendenzen wurden über „subdistribution hazard ratios“ (sHR) im Falle der CRR und über „hazard ratios“ (HR) im Falle der COX-Regression und den dazugehörigen oberen und unteren Konfidenzintervallen (o. CI & u. CI) angegeben.
- Für das multiple Testen wurde die p-Wert Adjustierung des Korrekturverfahrens nach Holm verwendet [80].

Prädiktorenanalyse bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf und bezüglich der 30-Tages-Letalität (siehe 4.5 & 4.6)

- Beide genannten Prädiktorenanalysen wurden mit Hilfe der logistischen Regression erstellt. Für die Prädiktorenanalyse bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf wurde die Zeit zwischen der OP und der Nachuntersuchung als Störfaktor modelliert.
- Die Tendenzen wurden über die Odds Ratio (OR) und den dazugehörigen o. und u. CI angegeben.
- Bei beiden Prädiktorenanalysen wurden alle untersuchten Variablen im multiplen Testen nach Holm berücksichtigt.

3.10.4 Prädiktorenanalysen zur Hypothesengenerierung

Die weiteren Prädiktorenanalysen wurden ebenfalls mit Hilfe der logistischen Regression erstellt. Die Tendenzen wurden ebenfalls mit der OR und den dazugehörigen o. und u. CI angegeben. Als Zensurereignis wurde jeweils die gewünschte Variable oder die gewünschte Freiheit gewählt. Auf ein multiples Testen wurde bei noch weitestgehend ausstehender vergleichbarer Literatur verzichtet.

Prädiktoren bezüglich postop. Komplikationen (siehe 4.7): Die postop. Komplikationen reichen von einer notwendigen Reintubation bis zum Tod aufgrund eines Multiorganver-

sagen.

Prädiktoren bezüglich der Liegezeit auf Intensivstation gemessen an der Beatmungszeit (siehe 4.8): Hierfür wurden zwei getrennte Prädiktorenanalysen durchgeführt. Die erste für Patienten mit einer Beatmungszeit > 24 h und die zweite für Beatmungszeiten > 48 h.

Prädiktoren bezüglich der postop. res. pH (siehe 4.9): Hierfür wurden mehrere Prädiktorenanalysen bezüglich der 48 h postop. Werte des PAPm und des PVR durchgeführt. Die Freiheiten wurden zuvor wie folgt festgelegt: $\text{PAPm}_{(48h)} > 25$ mmHg, $\text{PAPm}_{(48h)} > 40$ mmHg, $\text{PVR}_{(48h)} > 150$ dyn*s*cm⁻⁵ und $\text{PVR}_{(48h)} > 300$ dyn*s*cm⁻⁵

Prädiktoren bezüglich schlechter postop. Ergebnisse in der Langzeituntersuchung (siehe 4.10): Hierfür wurden zunächst mehrere Variablen, die schlechte postop. Ergebnisse charakterisieren, festgelegt. Der $6\text{MWT}_{(FUP)} < 450$ m und das $\text{NYHA}_{(FUP)}$ Stadium > 2 wurden als schlechte postop. funktionelle Ergebnisse definiert. Der $\text{RVSP}_{(FUP)}$ und $\text{pro BNP}_{(FUP)}$ wurden jeweils in 2 Schweregrade unterteilt. Zum einen ein $\text{RVSP}_{(FUP)} > 35$ mmHg und $\text{pro BNP}_{(FUP)} > 1200$ pg/ml und zum andern ein $\text{RVSP}_{(FUP)} > 50$ mmHg und ein $\text{pro BNP}_{(FUP)} > 1799$ pg/ml. Die Zeit zwischen OP und Nachuntersuchung wurde als Störfaktor in der statistischen Analyse berücksichtigt.

3.10.5 Lernkurve des Operateurs

- Für die Erstellung der Lernkurve wurde die Patientenkohorte chronologisch in drei Subkohorten zu je zweimal 166 und einmal 167 Patienten eingeteilt.

Tabelle 8: Subkohorten der Lernkurve

Gruppe	Patienten	OP Datum
1	1 - 166	12.1995 - 09.2004
2	167 - 332	09.2004 - 05.2011
3	333 - 499	06.2011 - 12.2014

- Es wurden prä-, peri- und postop. Variablen zwischen den Subkohorten verglichen. Alle kontinuierlichen Variablen wurden in dieser Untersuchung mit dem Mittelwert \pm SD als

Streuungsmaß angegeben.

- Die Subkohorten wurden mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve bezüglich des Langzeitüberlebens untersucht.
- Die Variablen der drei Subkohorten wurden bei kontinuierlicher Eigenschaft mit dem Jonckheere-Terpstra Test und bei kategorialer Eigenschaft mit dem Cochran-Armitage Test auf einen linearen Trend untersucht.
- Die prä- und postop. Hämodynamikwerte wurden mit Hilfe des gepaarten T-Tests untereinander verglichen.
- Die HCA Zeit der Patienten, die die Hospitalisierungsphase überlebt haben und die derjenigen, die sie nicht überlebt haben wurde ebenfalls mit dem gepaarten T-Test verglichen. Die Hospitalisierungsphase umfasst die ersten 30 postop. Tage. Der prognostische Nutzen der HCA Zeit wurde im Weiteren mit einer Grenzwertoptimierungskurve („receiver operating characteristic“ = ROC) untersucht.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Übersicht der Merkmale des Patientenkollektivs

Im Folgenden werden allgemeine prä-, peri- und postop. Variablen des Patientenkollektivs nach ihrer statistischen Eigenschaft aufgeführt.

Tabelle 9: Parametrische Variablen

Variable	Mittelwert	SD	min	max	Einheit	n
BSA	1,90	0,21	1,17	2,68	m ²	497
6MWT	346,14	127,26	20,00	634,00	m	257
ChE	7,48	2,12	1,55	15,36	kU/l	361
6MWT _(FUP)	422,94	122,05	80,00	795,00	m	173

Der 6MWT Mittelwert zeigte bereits eine deutliche Verbesserung zwischen den präop. und den Ergebnissen der Nachuntersuchung. Die Gehstrecke steigerte sich von 346,14 m auf 422,94 m.

Tabelle 10: Nichtparametrische Variablen

Variable	Median	IQR	min	max	Einheit	n
Alter	60	20	11	84	Jahren	499
Gewicht	77,0	19,0	32,0	148,0	kg	497
BMI	25,95	5,03	14,81	44,46	kg/m ²	497
Kreatinin	1,00	0,30	0,31	3,50	mg/dl	497
Harnstoff	36,00	19,00	13,00	167,00	mg/dl	395
ASAT	28,00	19,25	4,00	209,00	U/l	498
ALAT	24,00	21,00	1,00	194,00	U/l	495
γGT	62,00	93,00	8,00	958,00	U/l	391
Bilirubin	0,80	0,60	0,10	6,10	mg/dl	390
Albumin	44,00	5,00	19,00	53,00	g/l	284
pro BNP	1216,00	2377,20	32,30	15963,00	pg/ml	259
pO ₂	63,00	12,06	30,00	100,00	mmHg	318
pCO ₂	31,87	6,00	18,00	74,4	mmHg	319
FEV ₁	2,42	1,13	0,80	4,70	l/s	373
VC	3,21	1,45	1,10	6,20	l	353

Variable	Median	IQR	min	max	Einheit	n
PAPm	45,00	15,00	10,00	89,00	mmHg	491
PVR	712,00	553,72	48,00	3233,00	dyn*s*cm^{-5}	481
HZV	3,70	1,50	1,70	10,50	l/min	452
HI	1,96	0,73	0,84	4,98	l/min/m ²	452
CPB	127,0	33,0	35,0	316,0	min	496
HCA	28,0	16,8	0,0	107,0	min	484
AXC	61,0	23,0	14,0	145,0	min	496
OP Zeit	203,5	48,0	62,0	410,0	min	444
Extraktion	13	4	0	19	Segmente	495
Intubationszeit	17,0	9,0	1,0	1134,0	h	481
pO _{2(24h)}	71,25	23	37	132	mmHg	214
pCO _{2(24h)}	38,80	6,80	17,00	59,40	mmHg	209
PAPm _(24h)	23,00	8,00	9,00	58,00	mmHg	488
PAPm _(48h)	22,00	8,00	9,00	62,00	mmHg	487
PVR _(24h)	247,37	191,42	13,79	1073,21	dyn*s*cm^{-5}	423
PVR _(48h)	224,95	152,3	14	1687	dyn*s*cm^{-5}	424
HZV _(24h)	5,50	2,19	2,10	11,50	mmHg	456
HI _(24h)	2,89	0,92	1,14	5,45	mmHg	456
Zeit OP - FUP	3,81	7,35	0,00	19,94	Jahre	435
pro BNP _(FUP)	266,99	486,80	4,10	16296,64	pg/ml	183
RVSP _(FUP)	32,00	28,75	6,00	150,00	mmHg	309

Das Alter lag geschlechterübergreifend im Median bei 60 und einem IQR von 20. Der jüngste operierte Patient war 11 Jahre alt und die älteste Patientin 84 Jahre alt. Der pro BNP Wert zeigte sich im Median postop. deutlich regredient von 1216,00 pg/ml auf 266,99 pg/ml. Ebenfalls rückläufig war der PAPm: PAPm = 45 mmHg, PAPm_(24h) = 23 mmHg, PAPm_(48h) = 22 mmHg und der PVR: PVR = 712,00 dyn*s*cm^{-5} , PVR_(24h) = 247,37 dyn*s*cm^{-5} , PVR_(48h) = 224,95 dyn*s*cm^{-5} . Die Zeit zwischen OP und Nachuntersuchung betrug im Median 3,81 Jahre bei einem IQR von 7,35 Jahren.

Tabelle 11: Kategoriale Variablen

Variable	Ereignis \triangleq 1	n (1)	Prozent %	n (0)	Prozent %	n
Geschlecht	Mann	274	54,90	225	45,10	499
art. Hypert.	ja	161	32,26	337	67,54	498
HLP	ja	110	22,04	389	77,96	499
DM	ja	42	8,43	456	91,57	498
Rauchen	ja	140	28,11	358	71,89	498
zus. H-VE	ja	253	50,70	246	49,30	499
Thrombophilie	ja	76	15,26	422	84,74	498
rez. LE	ja	179	35,94	320	64,06	499
NI	ja	70	14,11	426	85,89	496
NYHA	1	3	0,60			499
	2	48	9,62			499
	3	364	72,95			499
	4	84	16,83			499
zus. Eingriff	ja	91	18,24	408	81,76	499
Komplikationen	ja	179	36,68	309	63,32	488
30-Tages-Letalität	ja	42	8,42	457	91,58	499
Versterben	ja	89	20,46	346	79,54	435
NYHA _(FUP)	1	158	46,61			339
	2	128	37,76			339
	3	46	13,57			339
	4	7	2,06			339

Die Studienkohorte wies mit 54,9 % eine leichte männliche Dominanz auf. Die NYHA Stadien zeigten eine deutliche Verbesserung zwischen den präop. Werten und denen der Nachuntersuchung. Über den Betrachtungszeitraum verstarben ungeachtet der Entität insgesamt 89 Patienten, was 20,46 % des Gesamtkollektivs entspricht. Die 30-Tages-Letalität betrug 8,4 %, was 42 Patienten entspricht. Unterteilt man in 5 Subkohorten zu je viermal 100 und einmal 99 Patienten erhält man 30-Tages-Letalitäten von 14,0 % (Dezember 1995 - August 2001), 14,0 % (September 2001 - März 2006), 7,0 % (März 2006 - Oktober 2010), 6,0 % (Oktober 2010 - Oktober 2012) und 1,0 % (Oktober 2012 - Dezember 2014).

4.2 Untersuchung des Langzeitüberlebens

Von den insgesamt 499 Patienten verstarben 89 Patienten. Für 64 Patienten konnte keine Nachuntersuchung erfasst werden.

4.2.1 Langzeitüberleben nach Kaplan-Meier

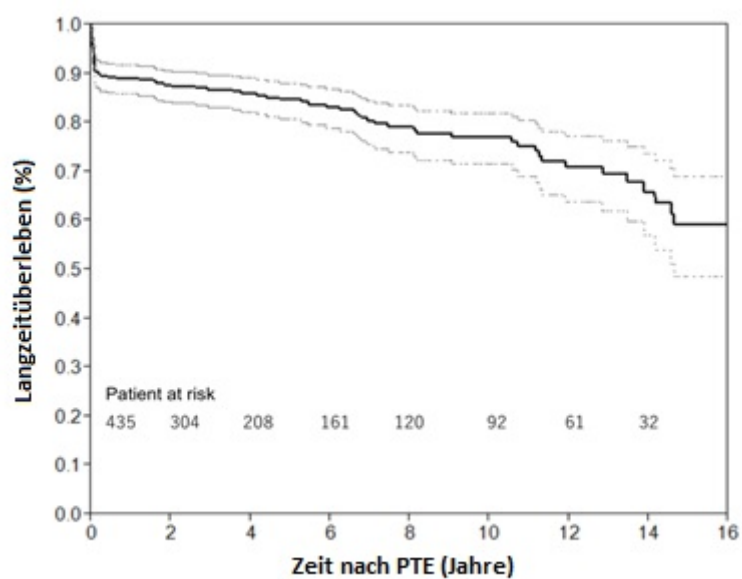


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Langzeitüberleben

Der Abfall zu Beginn der Kaplan-Meier Kurve charakterisiert die 30-Tages-Letalität. Insgesamt verstarben 41 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage. Die Überlebensraten nach 1, 3, 5 und 10 Jahren betrugen 88,4 %, 86,9 %, 84,8 % und 77,1 %.

4.2.2 Kumulative Inzidenzraten des Langzeitüberlebens in Abhängigkeit der Todesursache

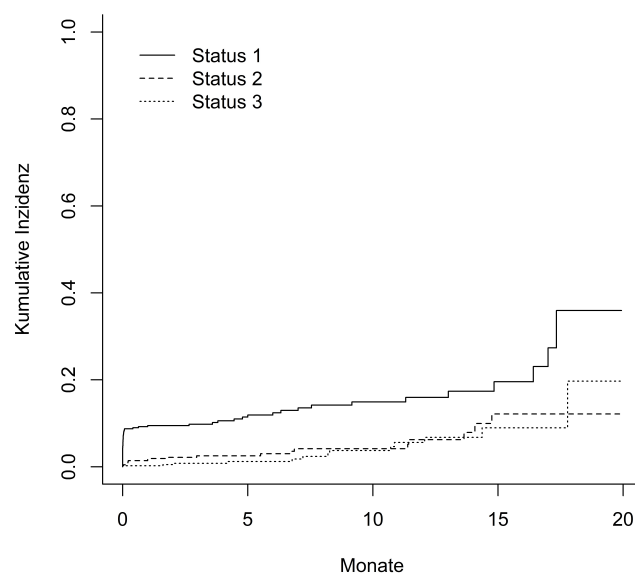


Abbildung 8: Graph der kumulative Inzidenz des Versterbens im Langzeitverlauf in Abhängigkeit der Todesursache (Die Status entsprechen den bereits definierten Gruppen der Todesursachen)

Die graphische Darstellung der kumulativen Inzidenzraten des Langzeitüberlebens zeigte in Abhängigkeit der zuvor definierten Status (siehe Tabelle 3) unterschiedliche Verläufe. Die Kurve der unmittelbaren Folge/Komplikation der PTE zeigte einen frühen Anstieg, der sich auf die 30-Tages-Letalität zurückführen lässt.

4.2.3 Weitere Untersuchungen des Langzeitüberlebens

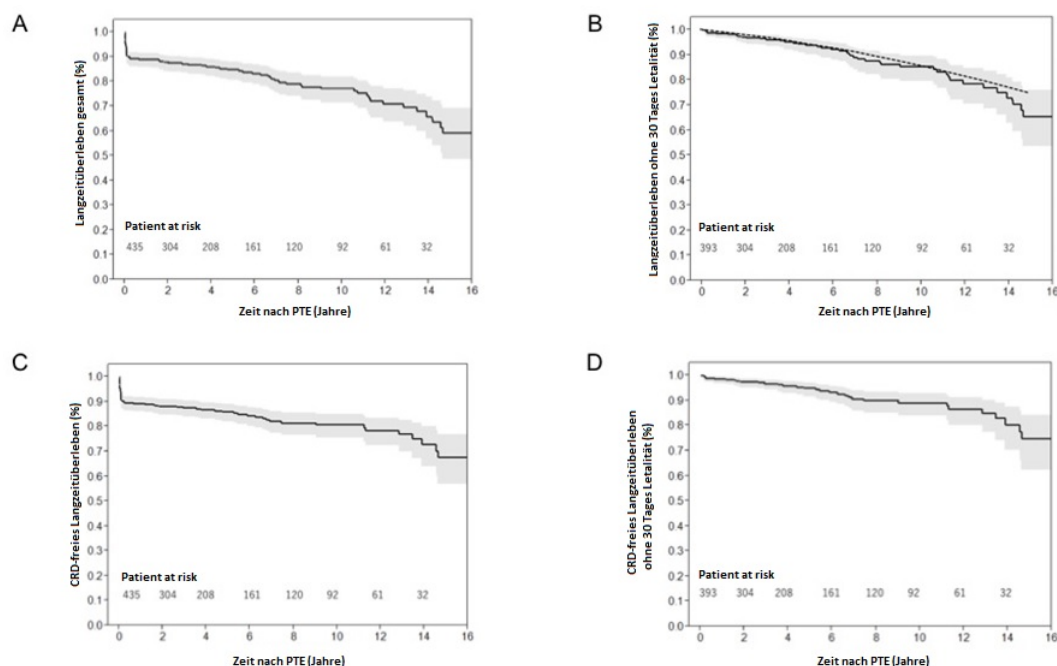


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven des Langzeitüberlebens (B: gestrichelte Linie = alters- und geschlechtsadjustierte Normalpopulation)

Das Langzeitüberleben betrug über die gesamte Kohorte 5, 10 und 15 Jahre nach der PTE $84,8 \pm 1,9 \%$, $77,1 \pm 2,7 \%$ und $59,2 \pm 5,3 \%$, welches der Graph A widerspiegelt. Von den 393 Patienten, die die Hospitalisierungsphase, sprich die ersten 30 Tage überlebten, verstarben 47 im Langzeitverlauf. Diese Untersuchung illustriert Graph B und die Überlebensraten hierfür betrugen 5, 10 und 15 Jahre nach der PTE $93,9 \pm 1,5 \%$, $85,4 \pm 2,6 \%$ und $65,6 \pm 5,8 \%$. Das Langzeitüberleben der Patienten, die die Hospitalisierungsphase überlebten zeigte zudem signifikant ($p = 0,023$) gleiche Werte in Bezug auf die Überlebensraten der deutschen alters- und geschlechtsadjustierten Normalpopulation. Das CRD-freies Langzeitüberleben, in dem alle Todesursachen außer die von der PTE unabhängige Entität enthalten sind, wird in Graph C dargestellt. Dieser zeigte 5, 10 und 15 Jahre nach PTE Überlebensraten von $85,9 \pm 1,8 \%$, $80,7 \pm 2,4 \%$ und $67,7 \pm 5,2 \%$. Graph D illustriert schließlich das CRD-freies Langzeitüberleben abseits der 30-Tages-Letalität. 35 der 47 im Langzeitverlauf verstorbenen Patienten, was $72,9 \%$ entspricht, sind dem CRD zuzuordnen. Das Langzeitüberleben 5, 10 und 15 Jahre nach PTE dieser Gruppe betrug $94,9 \pm 1,3 \%$, $89,1 \pm 2,3 \%$ und $74,8 \pm 5,6 \%$.

4.3 Subjektive und funktionelle Werte im prä- und postop. Vergleich als Maß der Lebensqualität

4.3.1 Untersuchung auf parametrische Eigenschaft

Tabelle 12: Untersuchung der parametrischen Eigenschaft

Variable	Schiefe	Kurtosis	Kolmogorov-Smirnov	Eigenschaft
PAPm	0,029	0,145	0,014	nicht parametrisch
PAPm _(24h)	0,908	1,653	< 0,0001	nicht parametrisch
PAPm _(48h)	1,380	3,933	< 0,0001	nicht parametrisch
PVR	1,201	2,241	< 0,0001	nicht parametrisch
PVR _(24h)	1,277	2,220	< 0,0001	nicht parametrisch
PVR _(48h)	2,669	16,464	< 0,0001	nicht parametrisch
6MWT	-0,056	-0,735	0,077	parametrisch
6MWT _(FUP)	-0,107	0,503	0,063	parametrisch
pro BNP	2,508	9,511	< 0,0001	nicht parametrisch
pro BNP _(FUP)	6,9	56,394	< 0,0001	nicht parametrisch

Auf Normalverteilung wurde, wie bereits beschrieben (3.10.2), mit Hilfe der Schiefe, Kurtosis, Histogrammen, Q-Q Diagrammen, trendbereinigten Q-Q Diagrammen und dem Kolmogorov-Smirnov Test untersucht. Auf die Darstellung der graphischen Untersuchungen wurde verzichtet. Bei den zu untersuchenden Variablen zeigte sich lediglich bei dem präop. 6MWT und dem 6MWT der Nachuntersuchung eine Normalverteilung.

4.3.2 Vergleich PAPm, PAPm_(24h) & PAPm_(48h)

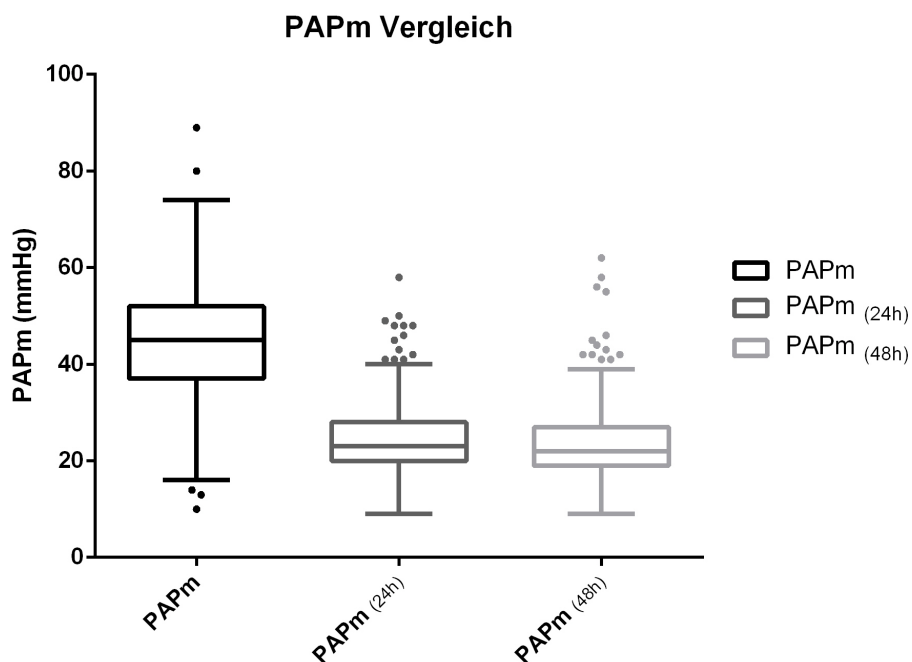


Abbildung 10: Boxplots PAPm, PAPm_(24h) & PAPm_(48h)

Die Boxplots des PAPm zeigen einen regredienten Verlauf. Der präop. Median von 45 mmHg bei einem IQR von 15 mmHg sank zur ersten postop. Messung nach 24 h bereits auf 23 (8) mmHg und zur Zweiten nach 48 h auf 22 (8) mmHg ab.

Tabelle 13: Stat. Test: PAPm, PAPm_(24h) & PAPm_(48h)

PAPm	stat. Test	p
PAPm & PAPm _(24h) & PAPm _(48h)	Friedmann	< 0,0001
PAPm & PAPm _(24h)	Wilcoxon	< 0,0001
PAPm & PAPm _(48h)	Wilcoxon	< 0,0001
PAPm _(24h) & PAPm _(48h)	Wilcoxon	0,004

Die statistische Testung des PAPm, PAPm_(24h) und PAPm_(48h) zeigte sowohl über den gesamten Verlauf, als auch bei paarweiser Betrachtung, signifikante Unterschiede. Unter den 487 Patienten, bei denen die postop. Hämodynamik mit einem Swan-Ganz Katheter bestimmt wurde, zeigten 166 (34,1 %) in der zweiten Messung 48 h nach PTE eine res. pH.

4.3.3 Vergleich des Langzeitüberleben zwischen n. PAPm und res. pH bezüglich des CRD-freien Versterbens

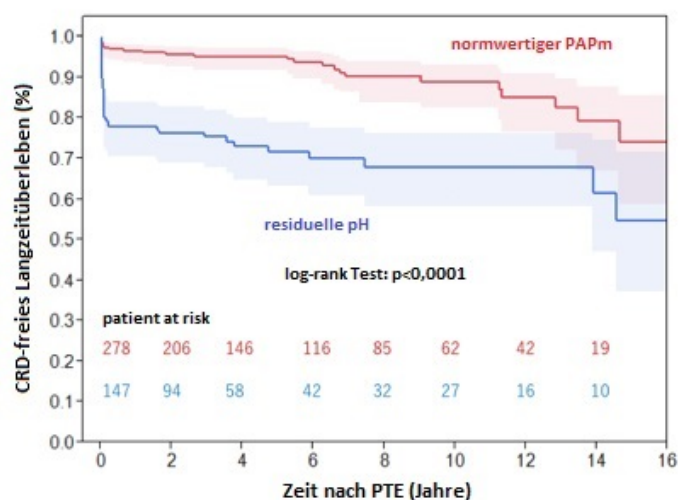


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des Vergleichs des Langzeitüberlebens zwischen n. PAPm und res. pH bezüglich des CRD-freien Versterbens

Die Kaplan-Meier Kurve zeigt den Unterschied zwischen dem CRD-freien Langzeitüberleben bei res. pH und n. PAPm. Die Langzeitüberlebensraten bei Patienten mit n. PAPm betrugen nach 5, 10 und 15 Jahren 95,4 %, 89,0 % und 74,3 %. Bei Patienten mit res. pH zeigten sich Überlebensraten 5, 10 und 15 Jahre nach PTE von 71,8 %, 67,9 % und 54,9 %. Der log-rank Test beider Kaplan-Meier Kurven ergab $p < 0,0001$.

4.3.4 Vergleich des Langzeitüberleben zwischen n. PAPm und res. pH bezüglich des CRD-freien Versterbens abseits der 30-Tages-Letalität

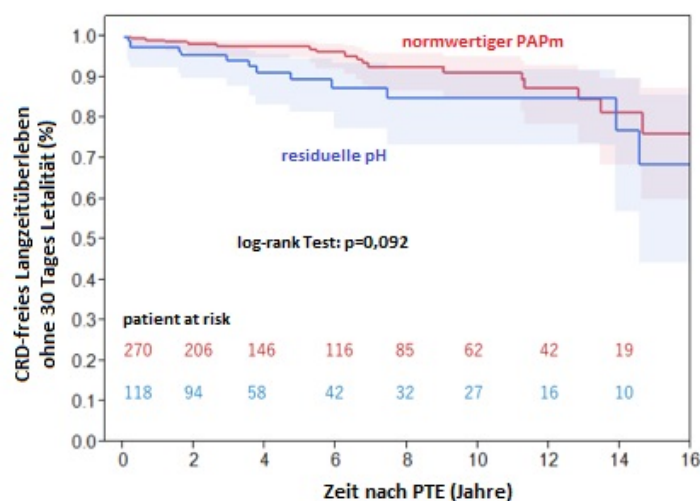


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des Vergleichs des Langzeitüberlebens zwischen n. PAPm und res. pH bezüglich des CRD-freien Versterbens abseits der 30-Tages-Letalität

Die Kaplan-Meier Kurve zeigt das CRD-freie Langzeitüberleben abseits der Hospitalisierungsphase für Patienten mit einem n. PAPm und einer res. pH. Abseits der 30-Tages-Letalität zeigte der log-rank Test einen p-Wert von 0,092.

4.3.5 Kumulative Inzidenz einer re-pH in Abhängigkeit der Zeit nach PTE

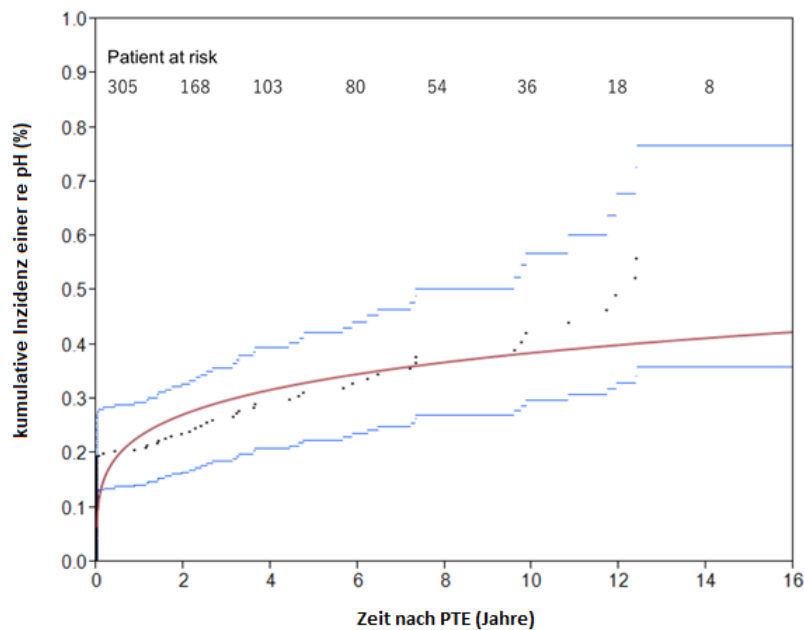


Abbildung 13: Graph der kumulativen Inzidenz einer re-pH in Abhängigkeit der Zeit nach PTE (Die schwarzen Punkte zeigen die kumulative Inzidenz des Auftretens einer re-pH innerhalb des in blau aufgetragenen 95 % Konfidenzintervalls)

Der Graph der kumulativen Inzidenz einer re-pH in Abhängigkeit der Zeit nach PTE. Die Untersuchung wurde mit 305 Patienten, bei denen sowohl eine PAPm Messung 48 h nach PTE und eine RVSP Messung in der Nachuntersuchung vorhanden war, durchgeführt. 15 Jahre nach PTE besteht eine Inzidenz von 41,9 % eine re-pH zu entwickeln. 47 (22,2 %) von 212 Patienten, die in der PAPm Messung 48 h nach PTE keine pH mehr aufwiesen entwickelten bis zur Nachuntersuchung erneut eine pH. Bei 51 (54,8 %) von 93 Patienten, die bereits postop. eine res. pH zeigten, wurde ebenfalls in der Nachuntersuchung eine pH nachgewiesen.

4.3.6 Vergleich PVR, $PVR_{(24h)}$ & $PVR_{(48h)}$

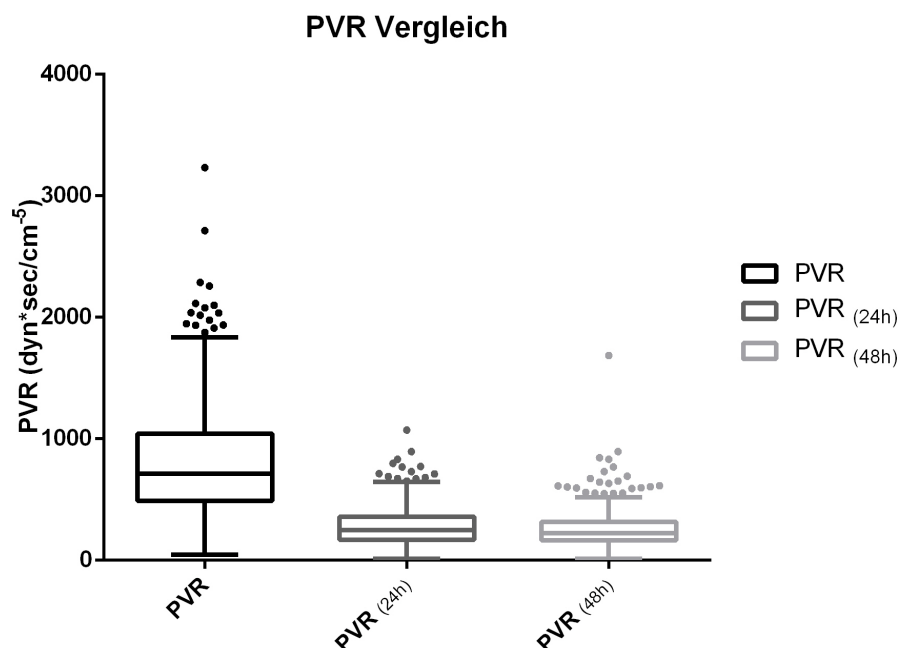


Abbildung 14: Boxplots PVR, $PVR_{(24h)}$ & $PVR_{(48h)}$

Die Boxplots des PVR zeigen eine Abnahme. Der Median von präop. 712,00 (553,72) dyn*s*cm⁻⁵ fiel zunächst auf 247,37 (191,42) dyn*s*cm⁻⁵ 24 h nach PTE und schließlich auf 224,95 (152,3) dyn*s*cm⁻⁵ 48 h nach PTE.

Tabelle 14: Stat. Test: PVR, $PVR_{(24h)}$ & $PVR_{(48h)}$

PVR	stat. Test	p
PVR & $PVR_{(24h)}$ & $PVR_{(48h)}$	Friedmann	< 0,0001
PVR & $PVR_{(24h)}$	Wilcoxon	< 0,0001
PVR & $PVR_{(48h)}$	Wilcoxon	< 0,0001
$PVR_{(24h)}$ & $PVR_{(48h)}$	Wilcoxon	< 0,0001

Die statistische Testung des PVR, $PVR_{(24h)}$ und $PVR_{(48h)}$ zeigte sowohl über den gesamten Verlauf als auch bei paarweiser Betrachtung signifikante Unterschiede.

4.3.7 Vergleich 6MWT & 6MWT_(FUP)

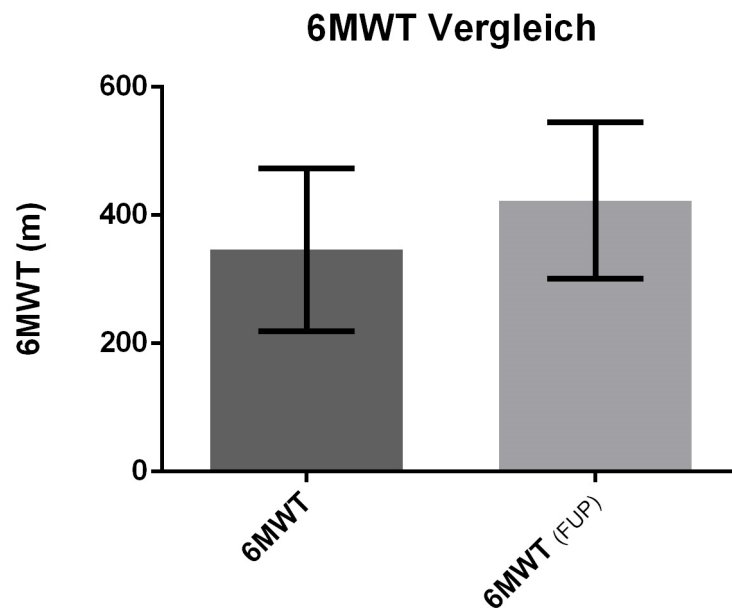


Abbildung 15: Balkendiagramm 6MWT & 6MWT_(FUP)

Die graphische Darstellung des Mittelwerts des 6MWT präop. und in der Nachuntersuchung zeigte eine Verbesserung der Gehstrecke von $346,14 \pm 127,26$ m auf $422,94 \pm 122,05$ m.

Tabelle 15: Stat. Test: 6MWT & 6MWT_(FUP)

6MWT	stat. Test	p
6MWT & 6MWT _(FUP)	T-Test	< 0,0001

Zwischen präop. 6MWT und 6MWT in der Nachuntersuchung zeigte einen signifikanten Unterschied.

4.3.8 Postop. 6MWT bei n. PAPm & res. pH

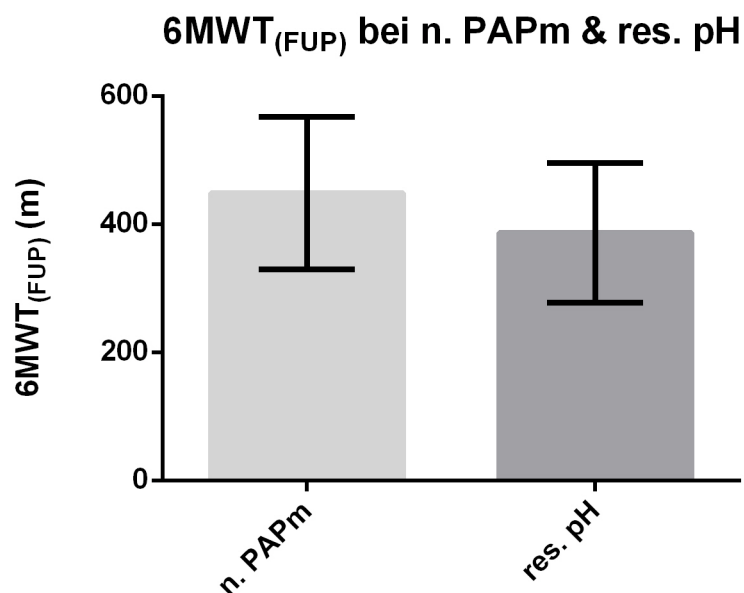


Abbildung 16: Balkendiagramm 6MWT bei n. PAPm & res. pH

Patienten mit einem n. PAPm zeigten in der Nachuntersuchung eine 6MWT von $450,1 \pm 120$ m und Patienten mit einer res. pH einen 6MWT von $374,3 \pm 113,5$ m.

4.3.9 Vergleich NYHA & NYHA_(FUP)

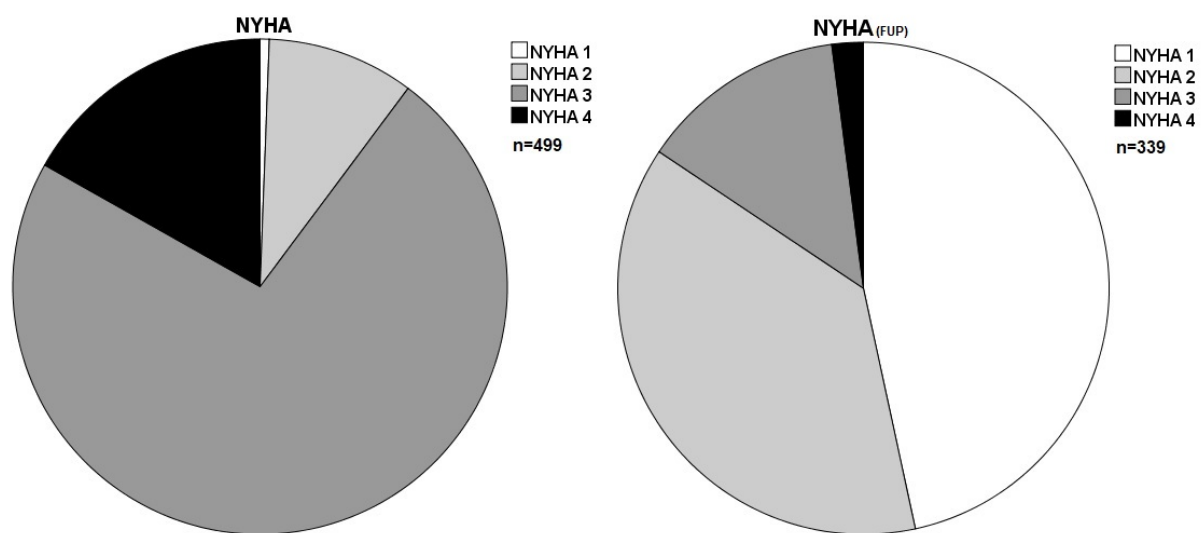


Abbildung 17: Tortendiagramme NYHA & NYHA_(FUP)

Die Tortendiagramme des präop. NYHA und des NYHA_(FUP) zeigen eine deutliche Besserung. Das NYHA Stadium 1 zeigte einen Anstieg von 3,00 % auf 46,61 % bezogen auf die jeweils erfasste Patientenzahl n. Das NYHA Stadium 2 zeigte einen Anstieg von 9,62 % auf 37,76 %. Das NYHA Stadium 3 zeigte sich deutlich regredient von 72,95 % auf 13,57 % und ebenso das NYHA Stadium 4 von 16,83 % auf 2,06 %.

Tabelle 16: Stat. Test: NYHA & NYHA_(FUP)

NYHA	stat. Test	p
NYHA & NYHA _(FUP)	Wilcoxon	< 0,0001

Statistisch zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen NYHA und NYHA_(FUP).

4.3.10 NYHA_(FUP) bei n. PAPm & res. pH

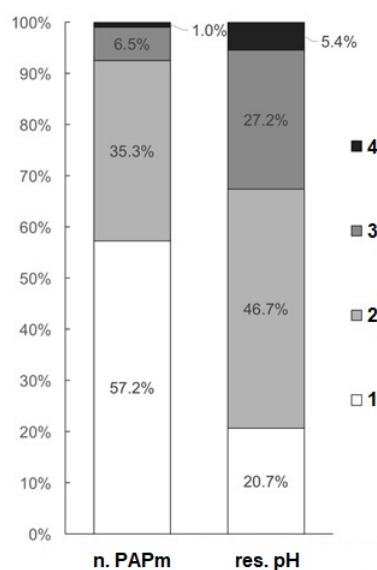


Abbildung 18: Gestapelte Balkendiagramme NYHA_(FUP) bei n. PAPm & res. pH

Die gestapelten Balkendiagramme zeigen für Patienten mit n. PAPm bessere NYHA Stadien verglichen mit Patienten mit res. pH. Allerdings zeigte sich trotz res. pH in der Nachuntersuchung eine Verbesserung der NYHA Stadien im Vergleich zu den Präoperativen. Während 3 % aller Patienten präop. einen NYHA 1 und 9,62 % einen NYHA von 2 aufwiesen besserte sich diese auf 57,2 % und 35,3 % der Patienten mit n. PAPm und auf 20,7 % und 46,7 % der Patienten mit res. pH. Der Anteil des NYHA Funktionswerts 3 und 4 reduzierte sich von

72,95 % und 16,83 % auf 6,5 % und 1 % der Patienten mit einem n. PAPm und auf 27,2 % und 5,4 % der Patienten mit res. pH.

4.3.11 Vergleich pro BNP & pro BNP_(FUP)

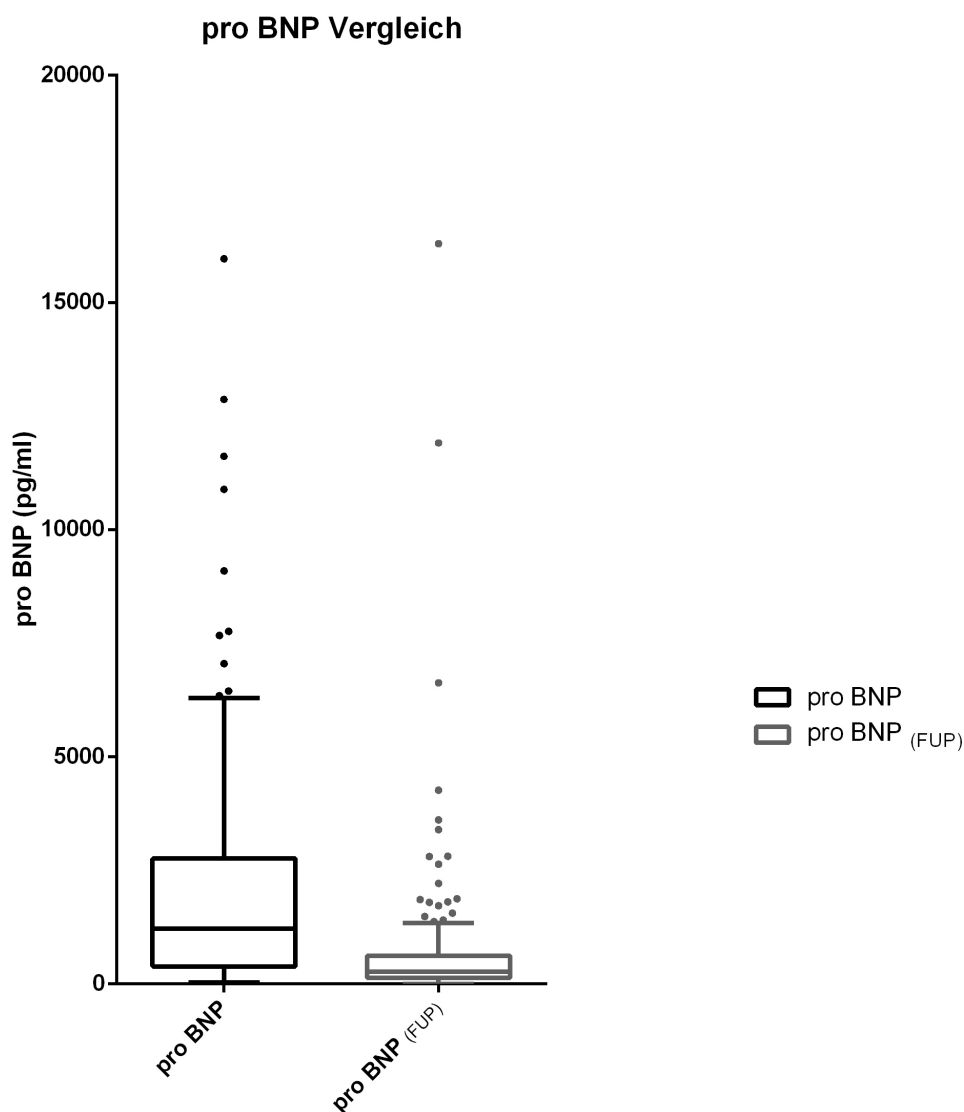


Abbildung 19: Boxplots pro BNP & pro BNP_(FUP)

Die Boxplots des pro BNP zeigte im Vergleich zu dem pro BNP_(FUP) einen Rückgang im Median von 1216,00 (2377,20) pg/ml auf 266,99 (486,80) pg/ml.

Tabelle 17: Stat. Test: pro BNP & pro BNP_(FUP)

pro BNP	stat. Test	p
pro BNP & pro BNP _(FUP)	Wilcoxon	< 0,0001

Die statistische Untersuchung des präop. pro BNP und des pro BNP der Nachuntersuchung zeigte einen signifikanten Unterschied.

4.4 Prädiktoren des Langzeitüberlebens

4.4.1 Präop. Prädiktoren

Tabelle 18: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. des Langzeitüberlebens der CRR (● = In weiteren Dezimalstellen sind die Werte von null verschieden; ● = in weiteren Dezimalstellen < ●; ● = in weiteren Dezimalstellen > ●)

Prädiktor	n	sHR	u. CI	o. CI	p	p adjust.
Alter	378	1,030	1,000	1,050	0,0270	0,5130
Mann	435	1,030	0,617	1,720	0,9100	1,0000
Gewicht	434	0,972	0,952	0,992	0,0068	0,2176
BMI	434	0,928	0,864	0,997	0,0410	0,6290
BSA	434	0,148	0,036	0,604	0,0077	0,2130
6MWT	234	0,995	0,992	0,998	0,0022	0,0792
NYHA 2 zu 4	117	0,183	0,044	0,769	0,0200	0,4400
NYHA 3 zu 4	393	0,367	0,215	0,624	0,0002	0,0086
art. Hypert.	435	0,687	0,383	1,230	0,2100	1,0000
HLP	435	0,658	0,335	1,290	0,2200	1,0000
Raucher	435	0,706	0,381	1,310	0,2700	1,0000
DM	435	1,190	0,489	2,910	0,7000	1,0000
zus. H-VE.	435	1,720	1,010	2,920	0,0460	0,6440
Thrombophilie	435	0,692	0,320	1,490	0,3500	1,0000
rez. LE	435	1,840	1,090	3,110	0,0220	0,4400
NI	434	2,500	1,400	4,470	0,0020	0,0740
Kreatinin	433	3,440	2,220	5,330	< 0,0001	< 0,0001
Hst	353	1,020	1,000	1,030	0,0100	0,2600
ASAT	434	0,997	0,969	1,030	0,8600	1,0000
ALAT	431	0,984	0,963	1,010	0,1500	1,0000
γGT	349	1,000●	1,000●	1,000●	0,1000	1,0000
Bilirubin	350	1,420	1,100	1,840	0,0078	0,2310

Prädiktor	n	sHR	u. CI	o. CI	p	p adjust.
ChE	323	0,790	0,648	0,964	0,0200	0,4400
Albumin	256	0,907	0,857	0,960	0,0007	0,0274
Quick	276	1,010	0,989	1,030	0,4000	1,0000
pro BNP	236	1,000●	1,000●	1,000●	0,0049	0,1617
pO ₂	280	0,960	0,928	0,993	0,0170	0,3910
pCO ₂	282	0,939	0,871	1,010	0,1000	1,0000
FEV ₁	332	0,459	0,261	0,808	0,0069	0,2176
VC	316	0,602	0,406	0,893	0,0120	0,3000
PAPm	427	1,020	1,000	1,040	0,0370	0,6290
PVR	419	1,000●	1,000●	1,000●	< 0,0001	0,0004
HZV	398	0,530	0,383	0,734	0,0001	0,0041
HI	398	0,300	0,162	0,556	0,0001	0,0052

Tabelle 19: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. des Langzeitüberlebens aus der COX-Regression (● = In weiteren Dezimalstellen sind die Werte von null verschieden; ● = in weiteren Dezimalstellen < ●; ● = in weiteren Dezimalstellen > ●)

Prädiktor	n	HR	u. CI	o. CI	p
Alter	378	1,030	1,007	1,054	0,0121
Mann	435	1,082	0,639	1,831	0,7704
Gewicht	434	0,974	0,954	0,994	0,0098
BMI	434	0,936	0,874	1,002	0,0574
BSA	434	0,162	0,041	0,644	0,0097
6MWT	234	0,994	0,991	0,998	0,0010
NYHA 2 zu 4	117	0,170	0,040	0,728	0,0169
NYHA 3 zu 4	393	0,340	0,197	0,586	0,0001
art. Hypert.	435	0,709	0,393	1,281	0,2551
HLP	435	0,663	0,355	1,312	0,2378
Raucher	435	0,728	0,392	1,352	0,3150
DM	435	1,211	0,783	3,034	0,6834
zus. H-VE.	435	1,650	0,961	2,833	0,0696
Thrombophilie	435	0,713	0,323	1,574	0,4031

Prädiktor	n	HR	u. CI	o. CI	p
rez. LE	435	1,775	1,050	3,001	0,0322
NI	434	2,546	1,426	4,546	0,0016
Kreatinin	433	3,455	1,916	6,231	< 0,0001
Hst	353	1,016	1,004	1,029	0,0120
ASAT	434	0,999	0,983	1,015	0,8563
ALAT	431	0,986	0,969	1,003	0,1027
γ GT	349	1,002	0,999	1,004	0,1594
Bilirubin	350	1,389	1,030	1,875	0,0315
ChE	323	0,796	0,667	0,950	0,0115
Albumin	256	0,907	0,853	0,965	0,0020
Quick	276	1,009	0,991	1,028	0,3445
pro BNP	236	1,000●	1,000●	1,000●	0,0169
pO ₂	280	0,958	0,929	0,987	0,0049
pCO ₂	282	0,930	0,861	1,004	0,0640
FEV ₁	332	0,452	0,280	0,730	0,0012
VC	316	0,592	0,412	0,849	0,0044
PAPm	427	1,022	1,001	1,044	0,0427
PVR	419	1,001	1,000	1,001	0,0001
HZV	398	0,553	0,405	0,754	0,0002
HI	398	0,328	0,174	0,619	0,0006

Mit Hilfe der COX-Regression wurden die präop. Prädiktoren der CRR qualitativ überprüft. Es ließen sich über den Vergleich der Signifikanzen keine größeren Abweichungen feststellen. Die HRs der COX-Regression und die sHRs der CRR zeigten ebenfalls vergleichbare Werte.

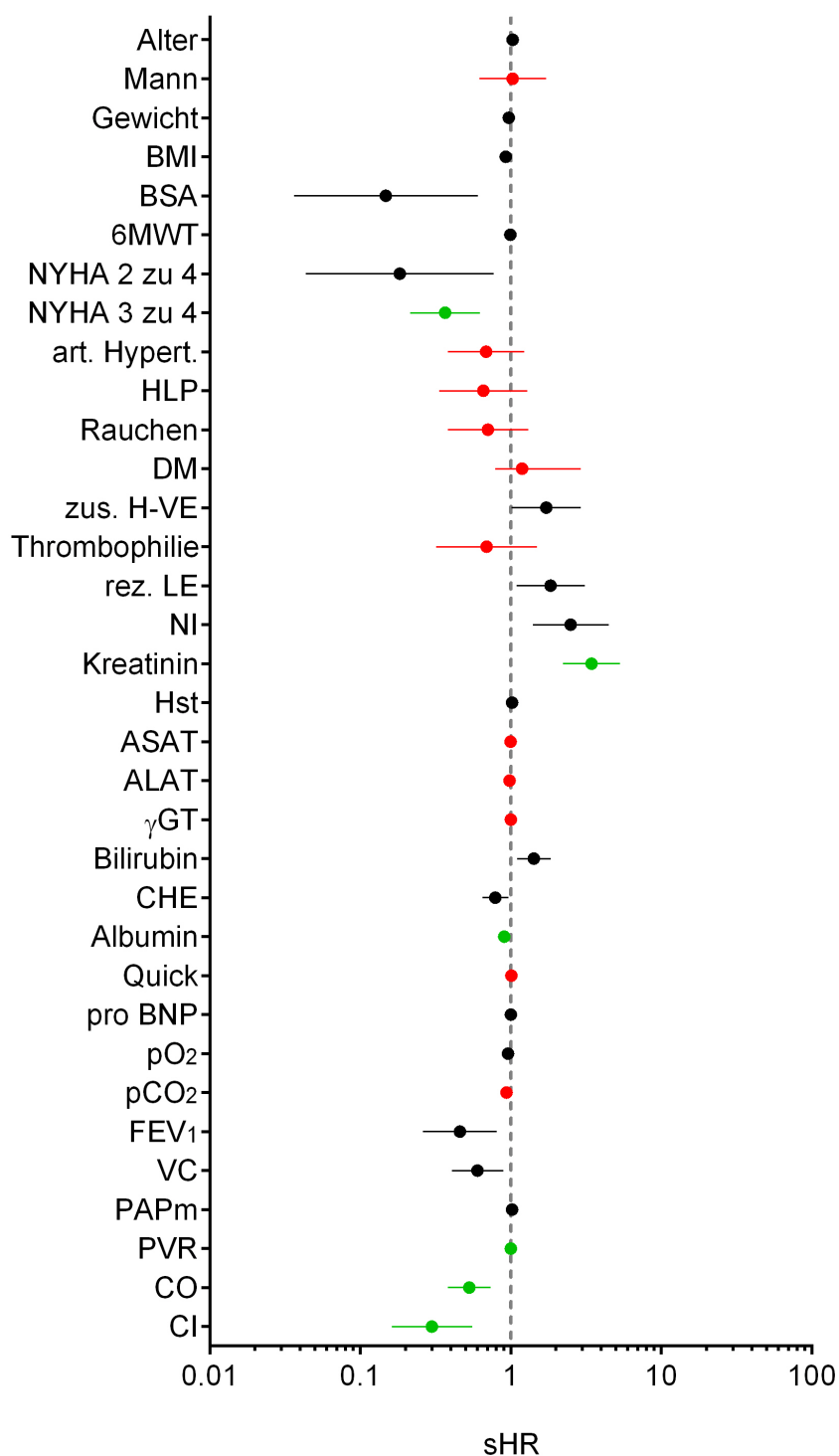


Abbildung 20: Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich des Langzeitüberlebens (rot = nicht signifikante Variablen; schwarz = signifikant univariate Variablen, grün = signifikant multivariate Variablen)

Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI, BSA: Das Alter, das Gewicht, der BMI und die BSA zeigten in der univariaten Analyse mit p -Werten $< 0,05$ signifikante Ergebnisse. Das

Alter wies bei einer sHR > 1 für ältere Patienten ein gesteigertes und ein größeres Gewicht, ein größerer BMI und eine größere BSA bei sHRs < 1 auf ein geringeres Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf auf. Das Geschlecht war in der univariaten Analyse nicht signifikant ($p = 0,9100$). In der multivariaten Analyse konnte keine der genannten Variablen signifikant getestet werden.

6MWT: Der 6MWT war in der univariaten Analyse signifikant ($p = 0,0022$) und wies bei einer sHR von 0,995 für längere Gehstrecken auf ein geringeres Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf hin. Über die multivariate Analyse verlor der 6MWT seine Signifikanz ($p = 0,0792$).

NYHA: Die NYHA Stadien 2 und 3 wurden in Bezug auf das NYHA Stadium 4 analysiert. Beide Vergleiche wurden über die univariate Analyse der CRR signifikant ($p = 0,0200$ & $0,0002$) getestet. Für die NYHA Stadien 2 und 3 in Bezug zum NYHA Stadium 4 zeigte sich bei sHRs von 0,183 und 0,367 ein geringeres Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Nur das NYHA Stadium 3 in Bezug auf das NYHA Stadium 4 blieb bei einem p-Wert von 0,0086 in der multivariaten Analyse signifikant.

art. Hypert., HLP, Rauchen, DM, zus. H-VE: Die art. Hypert., die HLP, eine Raucheranamnese und DM waren in der univariaten Analyse mit p-Werten $> 0,05$ nicht signifikant. Lag eine zus. H-VE vor, deutete diese bei einem signifikanten Ergebnis ($p = 0,0460$) in der univariaten Analyse mit einer sHR von 1,720 auf ein erhöhtes Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf hin. Über die multivariate Analyse verlor sie bei einem p-Wert von 0,6440 ihre Signifikanz.

Thrombophilie, rez. LE: Eine Thrombophilie konnte über die univariate Analyse nicht signifikant ($p = 0,3500$) getestet werden. Bei einer rez. LE in der Anamnese zeigte sich bei einem p-Wert von 0,0220 in der univariaten Analyse und einer sHR von 1,840 ein größeres Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. In der multivariaten Analyse überschritt die rez. LE die Signifikanzschwelle ($p = 0,4400$).

NI, Kreatinin, Hst: Die NI, das Kreatinin und der Hst wurden in der univariaten bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Bei Vorliegen einer NI, für größere Werte des Kreatinin

und des Hst zeigten diese bei sHRs > 1 ein erhöhtes Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Über die multivariate Analyse blieb lediglich der Kreatininwert bei einem p-Wert von $< 0,0001$ signifikant.

ASAT, ALAT, γ GT, Bilirubin, ChE, Albumin, Quick: Die Transaminasen ASAT und ALAT, der γ GT und der Quick waren in der univariaten Analyse bei p-Werten $> 0,05$ nicht signifikant. Der Bilirubinwert, die ChE und der Albuminwert wurden in der univariaten Analyse bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Der Bilirubinwert zeigte bei einer sHR > 1 für größere Werte ein gesteigertes, die ChE und der Albuminwert bei sHRs < 1 für größere Werte ein geringeres Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Über die multivariate Analyse konnte lediglich der Albuminwert bei einem p-Wert von 0,0274 signifikant getestet werden.

pro BNP: Der pro BNP zeigte in der univariaten Analyse bei einem p-Wert von 0,0049 und einer sHR von > 1 für höhere Werte ein gesteigertes Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. In der multivariaten Analyse verlor der pro BNP bei einem p-Wert von 0,1617 seine Signifikanz.

pO₂, pCO₂, FEV₁, VC: Der pO₂, die FEV₁ und die VC zeigten in der univariaten Analyse bei p-Werten $< 0,05$ signifikante Ergebnisse und bei sHRs von < 1 für größere Werte ein geringeres Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Der Kohlenstoffdioxidpartialdruck war in der univariaten Analyse nicht signifikant. In der multivariaten Analyse verloren die zuvor in der univariaten Analyse signifikant getesteten Ergebnisse ihre Signifikanz.

PAPm, PVR, HZV, HI: Der PAPm, der PVR, das HZV und der HI konnten über die univariate Analyse bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet werden. Der PAPm und der PVR zeigten bei sHRs > 1 für höhere Werte ein größeres und das HZV und der HI bei sHRs < 1 für höhere Werte ein geringeres Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Der PVR, das HZV und der HI wurden ebenfalls in der multivariaten Analyse mit p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet.

4.4.2 Peri- und postop. Prädiktoren

Tabelle 20: Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. des Langzeitüberlebens aus der CRR (● = In weiteren Dezimalstellen sind die Werte von null verschieden; ◐ = in weiteren Dezimalstellen < ●; ◑ = in weiteren Dezimalstellen > ●)

Prädiktor	n	sHR	u. CI	o. CI	p	p adjust.
CPB	433	1,020	1,020	1,020	< 0,0001	< 0,0001
HCA	425	1,010	1,000	1,030	0,0084	0,2310
AXC	433	1,020	1,010	1,040	0,0033	0,1122
OP Zeit	392	1,010	1,000	1,020	0,0081	0,2310
Extraktion	432	0,872	0,815	0,934	< 0,0001	0,0039
zus. Eingr.	435	1,740	0,961	3,140	0,0670	0,8710
Intubationszeit	420	1,000●	1,000◐	1,000◑	0,0140	0,3360
pO _{2(24h)}	195	1,010	0,968	1,050	0,7400	1,0000
pCO _{2(24h)}	190	0,863	0,783	0,952	0,0031	0,1085
PAPm _(24h)	426	1,140	1,110	1,170	< 0,0001	< 0,0001
PAPm _(48h)	425	1,100	1,080	1,120	< 0,0001	< 0,0001
PVR _(24h)	371	1,010	1,000	1,010	< 0,0001	< 0,0001
PVR _(48h)	372	1,000●	1,000◐	1,000◑	< 0,0001	< 0,0001
HZV _(24h)	401	0,748	0,576	0,972	0,0300	0,5400
HI _(24h)	401	0,610	0,381	0,976	0,0390	0,6290
Komplikationen	425	6,030	3,170	11,400	< 0,0001	< 0,0001

Tabelle 21: Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. des Langzeitüberlebens aus der COX-Regression

Prädiktor	n	HR	u. CI	o. CI	p
CPB	433	1,021	1,015	1,027	< 0,0001
HCA	425	1,014	1,002	1,026	0,0223
AXC	433	1,018	1,005	1,032	0,0072
OP Zeit	392	1,011	1,004	1,019	0,0021
Extraktion	432	0,875	0,821	0,933	< 0,0001
zus. Eingr.	435	1,654	0,913	2,996	0,0967

Prädiktor	n	HR	u. CI	o. CI	p
Intubationszeit	420	1,003	1,001	1,004	0,0004
pO _{2(24h)}	195	1,006	0,971	1,044	0,7272
pCO _{2(24h)}	190	0,864	0,771	0,967	0,0110
PAPm _(24h)	426	1,138	1,104	1,173	< 0,0001
PAPm _(48h)	425	1,102	1,076	1,129	< 0,0001
PVR _(24h)	371	1,005	1,004	1,007	< 0,0001
PVR _(48h)	372	1,003	1,002	1,003	< 0,0001
HZV _(24h)	401	0,743	0,597	0,925	0,0078
HI _(24h)	401	0,591	0,379	0,921	0,0201
Komplikationen	425	6,079	3,188	11,591	< 0,0001

Mit Hilfe der COX-Regression wurden die peri- und postop. Variablen aus der CRR qualitativ überprüft. Es zeigten sich hierbei keine größeren Abweichungen bezüglich der Signifikanzen. Die HRs der COX-Regression zeigten ebenfalls mit der sHRs der CRR vergleichbare Werte.

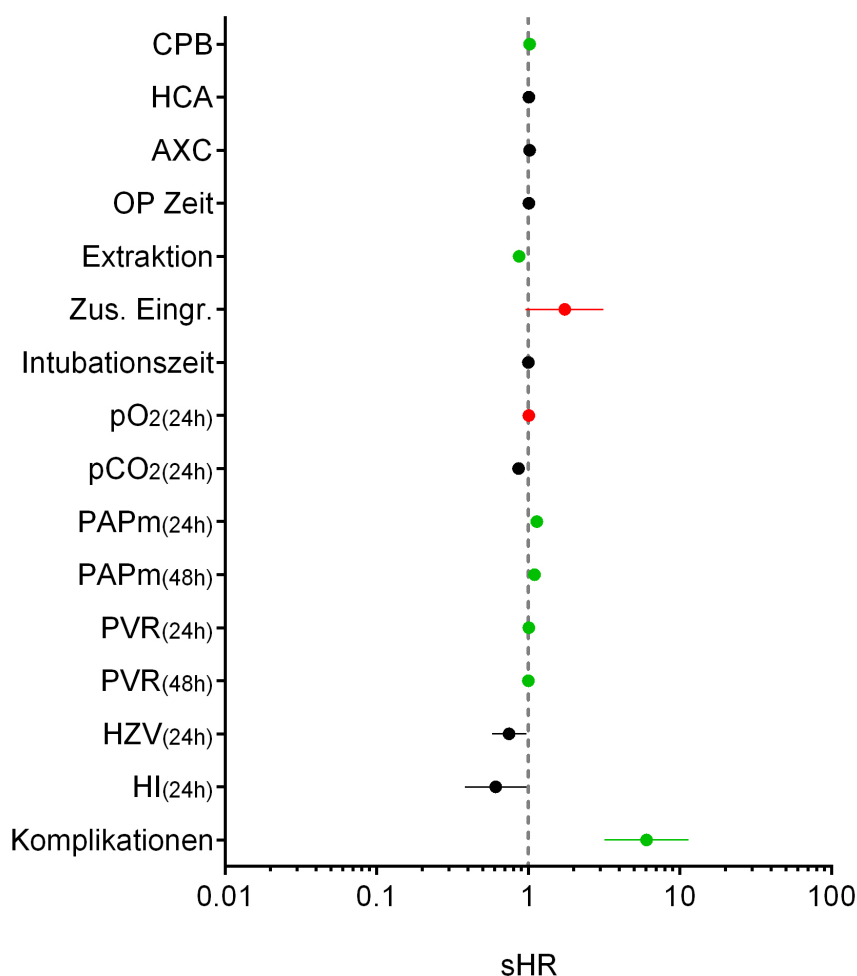


Abbildung 21: Koeffizientenplot peri- und postop. Prädiktoren bezüglich des Langzeitüberlebens (rot = nicht signifikante Variablen; schwarz = signifikant univariate Variablen, grün = signifikant multivariate Variablen)

CPB, HCA, AXC, OP Zeit: Der CPB, der HCA, die AXC und die OP Zeit zeigten bei p-Werten $< 0,05$ in der univariaten Analyse signifikante Ergebnisse. Bei sHRs > 1 deuten die Ergebnisse für längere Zeitintervalle auf ein gesteigertes Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Über die multivariate Analyse konnte lediglich der CPB bei einem p-Wert von $< 0,0001$ signifikant getestet werden.

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmente zeigte sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse bei p-Werten von $< 0,0001$ und $0,0039$ ein signifikantes Ergebnis. Je mehr Segmente desobliteriert wurden desto geringer, bei einer sHR von $0,872$, war das Risiko des Versterbens im Langzeitverlauf.

zus. Eingr.: Ein zusätzlicher Eingriff konnte über die univariate Analyse bei einem p-Wert von 0,0967 nicht signifikant getestet werden.

Intubationszeit, $pO_{2(24h)}$, $pCO_{2(24h)}$: Die Intubationszeit und der $pCO_{2(24h)}$ wurden über die univariate Analyse bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Für längere Intubationszeiten zeigte sich bei einer sHR von > 1 ein größeres und für höhere $pCO_{2(24h)}$ bei einer sHR von 0,863 ein geringeres Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Der $pO_{2(24h)}$ konnte nicht signifikant getestet werden. Die Intubationszeit und der $pCO_{2(24h)}$ waren in der multivariaten Analyse bei p-Werten $> 0,05$ nicht mehr signifikant.

PAPm_{(24h)(48h)}, PVR_{(24h)(48h)}, HZV_(24h), HI_(24h): Der PAPm und der PVR 24 h und 48 h postop. wurden in der uni- und multivariaten Analyse mit p-Werten $< 0,0001$ signifikant getestet. Bei sHRs < 1 zeigte sich für größere Werte gesteigertes Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Das HZV und der HI 24 h postop. zeigten bei p-Werten $< 0,05$ in der univariaten Analyse ein signifikantes Ergebnis und wiesen bei sHRs < 1 für größere Werte auf ein geringeres Risiko hin. Über die multivariate Analyse verloren das HZV_(24h) und der HI_(24h) ihre Signifikanz.

Komplikationen: Postop. Komplikationen konnten sowohl univariat als auch multivariat bei p-Werten $< 0,0001$ signifikant getestet werden. Bei einer sHR von 6,030 zeigte sich ein erhöhtes Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf.

4.5 Prädiktoren bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf

4.5.1 Präop. Prädiktoren

Tabelle 22: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. einer res. pH im Langzeitverlauf

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p	p adjust.
Alter	309	1,026	1,006	1,046	0,010	0,420
Mann	309	0,648	0,401	1,049	0,077	1,000
Gewicht	309	0,993	0,976	1,009	0,367	1,000
BMI	309	1,021	0,967	1,009	0,367	1,000
BSA	309	0,367	0,108	1,242	0,108	1,000

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p	p adjust.
6MWT	177	0,997	0,995	1,000	0,042	1,000
NYHA 2 zu 4	75	0,508	0,185	1,390	0,187	1,000
NYHA 3 zu 4	275	0,721	0,369	1,411	0,340	1,000
art. Hypert.	309	1,017	0,617	1,677	0,946	1,000
HLP	309	1,049	0,603	1,822	0,866	1,000
Raucher	309	0,899	0,530	1,522	0,691	1,000
DM	309	1,880	0,810	4,365	0,142	1,000
zus. H-VE	309	1,165	0,722	1,880	0,532	1,000
Thrombophilie	309	1,233	0,662	2,293	0,509	1,000
rez. LE	309	1,219	0,726	2,047	0,453	1,000
NI	309	1,556	0,781	3,101	0,209	1,000
Kreatinin	308	1,638	0,700	3,832	0,255	1,000
Hst	269	0,997	0,981	1,012	0,663	1,000
ASAT	308	0,988	0,971	1,005	0,161	1,000
ALAT	306	0,989	0,976	1,002	0,098	1,000
γ GT	267	1,002	1,000	1,004	0,031	1,000
Bilirubin	269	1,294	0,886	1,890	0,182	1,000
ChE	251	0,922	0,807	1,053	0,230	1,000
Albumin	208	0,961	0,901	1,025	0,226	1,000
Quick	211	1,007	0,994	1,020	0,291	1,000
pro BNP	194	0,999	0,999	1,000	0,339	1,000
pO ₂	202	0,987	0,958	1,017	0,400	1,000
pCO ₂	202	1,034	0,977	1,095	0,246	1,000
FEV ₁	245	0,563	0,385	0,822	0,003	0,132
VC	233	0,618	0,455	0,840	0,002	0,090
PAPm	302	1,010	0,990	1,029	0,341	1,000
PVR	295	1,000	0,999	1,001	0,059	1,000
HZV	287	0,897	0,731	1,100	0,295	1,000
HI	287	0,874	0,579	1,319	0,521	1,000

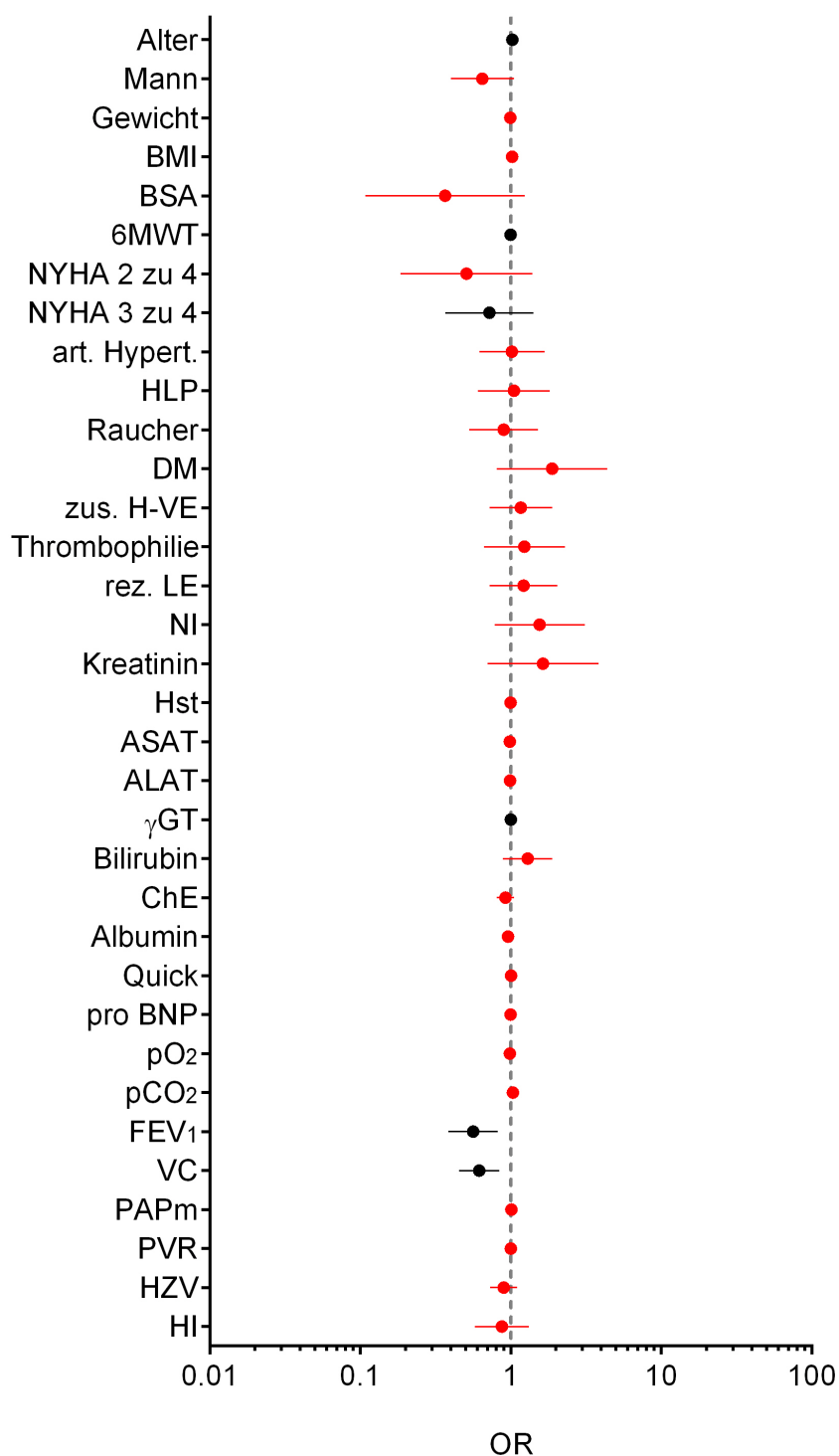


Abbildung 22: Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf (rot = nicht signifikante Variablen; schwarz = signifikant univariate Variablen)

Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI, BSA: Das Alter konnte in der univariaten Analyse bei einem p-Wert von 0,01 signifikant getestet werden. Für ältere Patienten zeigte sich bei einer OR von 1,026 ein gesteigertes Risiko bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf. Das

Geschlecht, das Gewicht, der BMI und die BSA waren bei p-Werten $> 0,05$ nicht signifikant. In der multivariaten Analyse konnte für keine der Variablen eine Signifikanz gezeigt werden.

6MWT: Der 6MWT wurde in der univariaten Analyse bei einem p-Wert von 0,042 signifikant getestet und zeigte für längere Gehstrecken bei einer OR von 0,997 ein geringeres Risiko bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf. In der multivariaten Analyse überschritt der 6MWT das Signifikanzniveau ($p = 1,000$).

NYHA: Die NYHA Stadien 2 und 3 wurden in Bezug auf das NYHA Stadium 4 untersucht und wurden weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse bei p-Werten $> 0,05$ signifikant getestet.

art. Hypert., HLP, Rauchen, DM, zus. H-VE: Für die art. Hypert., die HLP, eine Raucheranamnese, DM und eine zus. H-VE konnten bei p-Werten $> 0,05$ weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse signifikante Ergebnisse ermittelt werden.

Thrombophilie, rez. LE: Eine Thrombophilie und eine rez. LE wurden bei p-Werten $> 0,05$ weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse signifikant getestet.

NI, Kreatinin, Hst: Für die NI, das Kreatinin und der Hst konnten bei p-Werten $> 0,05$ weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse signifikante Ergebnisse getestet werden.

ASAT, ALAT, γ GT, Bilirubin, ChE, Albumin, Quick: Der γ GT konnte bei einem p-Wert von 0,031 in der univariaten Analyse signifikant getestet werden und zeigte für größere Werte bei einer OR von 1,002 ein gesteigertes Risiko bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf. Die ASAT und ALAT, das Bilirubin, die ChE, das Albumin und der Quick konnten bei p-Werten $> 0,05$ nicht signifikant getestet werden. In der multivariaten Analyse waren keine der genannten Variablen signifikant.

pro BNP: Der pro BNP wurde bei p-Werten $> 0,05$ weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse signifikant getestet.

pO₂, pCO₂, FEV₁, VC: Die FEV₁ und die VC zeigten bei p-Werten von 0,003 und 0,002 in der univariaten Analyse signifikante Ergebnisse. Größere Werte der FEV₁ und der VC zeigten bei OR von 0,563 und 0,618 ein geringeres Risiko bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf. Der pO₂ und der pCO₂ konnten bei p-Werten > 0,05 nicht signifikant getestet werden. In der multivariaten Analyse wurde bei p-Werten > 0,05 keine der genannten Variablen signifikant getestet.

PAPm, PVR, HZV, HI: Der PAPm, der PVR, das HZV und der HI konnten bei p-Werten > 0,05 weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse signifikant getestet werden.

4.5.2 Postop. Prädiktoren

Tabelle 23: Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. einer res. pH im Langzeitverlauf

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p	p adjust.
CPB	309	1,007	0,998	1,017	0,135	1,000
HCA	302	1,008	0,993	1,023	0,314	1,000
AXC	309	1,016	1,002	1,030	0,029	1,000
OP Zeit	294	1,010	1,002	1,017	0,008	0,344
Extraktion	307	0,839	0,779	0,905	< 0,0001	0,0002
zus. Eingr.	309	2,052	1,107	3,805	0,220	1,000
Intubationszeit	302	1,010	0,999	1,021	0,066	1,000
pO _{2(24h)}	161	0,989	0,700	1,009	0,287	1,000
pCO _{2(24h)}	157	0,988	0,924	1,057	0,731	1,000
PAPm _(24h)	306	1,201	1,140	1,265	< 0,0001	< 0,0001
PAPm _(48h)	306	1,178	1,121	1,238	< 0,0001	< 0,0001
PVR _(24h)	270	1,006	1,004	1,008	< 0,0001	< 0,0001
PVR _(48h)	271	1,006	1,003	1,008	< 0,0001	< 0,0001
HZV _(24h)	295	0,805	0,673	0,963	0,018	0,738
HI _(24h)	295	0,696	0,481	1,007	0,055	1,000
Komplikationen	304	1,701	1,016	2,849	0,043	1,000

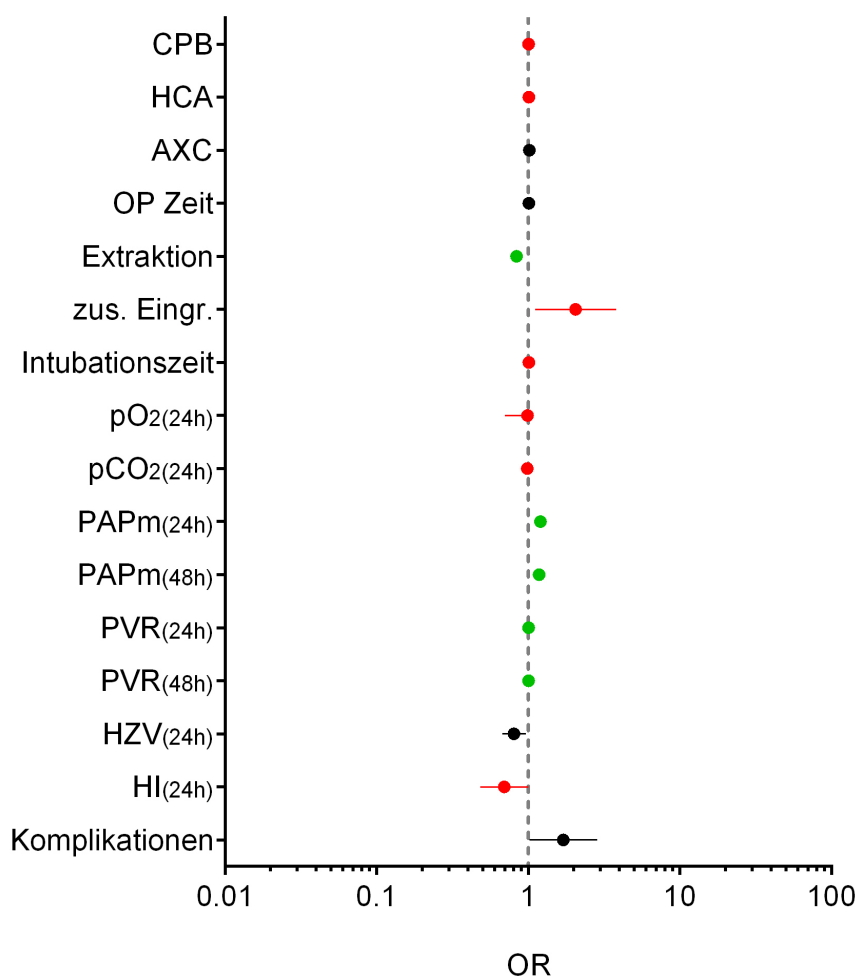


Abbildung 23: Koeffizientenplot peri- und postop. Prädiktoren bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf (rot = nicht signifikante Variablen; schwarz = signifikant univariate Variablen, grün = signifikant multivariate Variablen)

CPB, HCA, AXC, OP Zeit: Die AXC und die OP Zeit wurden bei p-Werten von 0,029 und 0,008 in der univariaten Analyse signifikant getestet und zeigten für größere Werte bei ORs von 1,016 und 1,010 ein gesteigertes Risiko bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf. Der CPB und der HCA wurden bei p-Werten $> 0,05$ nicht signifikant getestet. In der multivariaten Analyse konnten keine signifikanten Ergebnisse der genannten Variablen ermittelt werden.

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten zeigte sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse bei p-Werten von $< 0,0001$ und $0,0002$ ein signifikantes Ergebnis. Je mehr Segmente desobliteriert wurden, desto geringer war das Risiko, bei einer OR von 0,839, bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf.

zus. Eingr.: Ein zusätzlicher Eingriff konnte bei p-Werten $> 0,05$ weder über die uni- noch über die multivariate Analyse signifikant getestet werden.

Intubationszeit, $pO_{2(24h)}$, $pCO_{2(24h)}$: Die Intubationszeit, der pO_2 und der $pCO_{2(24h)}$ zeigten bei p-Werten $> 0,05$ weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse signifikante Ergebnisse.

$PAPm_{(24h)(48h)}$, $PVR_{(24h)(48h)}$, $HZV_{(24h)}$, $HI_{(24h)}$: Der PAPm und der PVR 24 h und 48 h postop. wurden in der uni- und multivariaten Analyse mit p-Werten $< 0,0001$ signifikant getestet. Für hohe $PAPm_{(24h)(48h)}$ und große $PVR_{(24h)(48h)}$ zeigte sich bei ORs > 1 ein gesteigertes Risiko bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf. Das $HZV_{(24h)}$ wurde bei einem p-Wert von 0,018 ebenfalls in der univariaten Analyse signifikant getestet und zeigte für größere Werte bei einer OR von 0,805 ein geringeres Risiko. Der $HI_{(24h)}$ zeigte keine Signifikanz ($p = 0,055$). In der multivariaten Analyse verlor der $HZV_{(24h)}$ seine Signifikanz ($p = 0,738$).

Komplikationen: Die postop. Komplikation konnte in der univariaten Analyse bei einem p-Wert von 0,043 signifikant getestet werden und zeigte bei einer OR von 1,701 ein gesteigertes Risiko bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf. In der multivariaten Analyse verlor sie die Signifikanz ($p = 1,000$).

4.6 Prädiktoren bezüglich der 30-Tages-Letalität

4.6.1 Präop. Prädiktoren

Tabelle 24: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. der 30-Tages-Letalität (● = In weiteren Dezimalstellen sind die Werte von null verschieden; ● = in weiteren Dezimalstellen $< \bullet$; ● = in weiteren Dezimalstellen $> \bullet$)

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p	p adjust.
Alter	499	1,028	1,001	1,055	0,039	0,585
Mann	499	1,054	0,554	2,006	0,873	1,000
Gewicht	497	0,962	0,939	0,986	0,002	0,064
BMI	497	0,914	0,841	0,994	0,035	0,560
BSA	497	0,070	0,014	0,361	0,001	0,038

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p	p adjust.
6MWT	257	0,995	0,991	0,999	0,011	0,275
NYHA 2 zu 4	412	0,090	0,120	0,705	0,022	0,440
NYHA 3 zu 4	448	0,300	0,151	0,595	0,001	0,038
art. Hypert.	499	3,813	1,780	8,169	0,001	0,038
HLP	499	0,710	0,306	1,648	0,425	1,000
Raucher	498	0,932	0,454	1,916	0,849	1,000
DM	498	1,192	0,403	3,523	0,751	1,000
zus. H-VE.	499	3,813	1,780	8,169	0,001	0,038
Thrombophilie	498	0,265	0,063	1,123	0,072	0,936
rez. LE	499	1,444	0,757	2,754	0,265	1,000
NI	496	3,242	1,588	6,620	0,001	0,038
Kreatinin	497	3,536	1,608	7,772	0,002	0,064
Hst	395	1,017	1,000	1,034	0,049	0,686
ASAT	498	1,001	0,984	1,017	0,949	1,000
ALAT	495	0,984	0,964	1,005	0,132	1,000
γ GT	391	1,002	0,999	1,004	0,147	1,000
Bilirubin	390	1,899	1,268	2,845	0,002	0,064
ChE	361	0,734	0,58	0,928	0,010	0,260
Albumin	284	0,938	0,854	1,029	0,176	1,000
Quick	306	1,003	0,981	1,025	0,794	1,000
pro BNP	259	1,000●	1,000●	1,000●	0,030	0,522
pO ₂	318	0,93	0,896	0,966	0,0002	0,008
pCO ₂	319	0,954	0,877	1,038	0,274	1,000
FEV ₁	373	0,423	0,233	0,768	0,005	0,135
VC	353	0,574	0,37	0,893	0,014	0,322
PAPm	491	1,046	1,018	1,075	0,001	0,038
PVR	481	1,001	1,001	1,002	< 0,0001	0,0003
HZV	452	0,374	0,239	0,587	< 0,0001	0,0008
HI	452	0,17	0,069	0,418	0,0001	0,0042

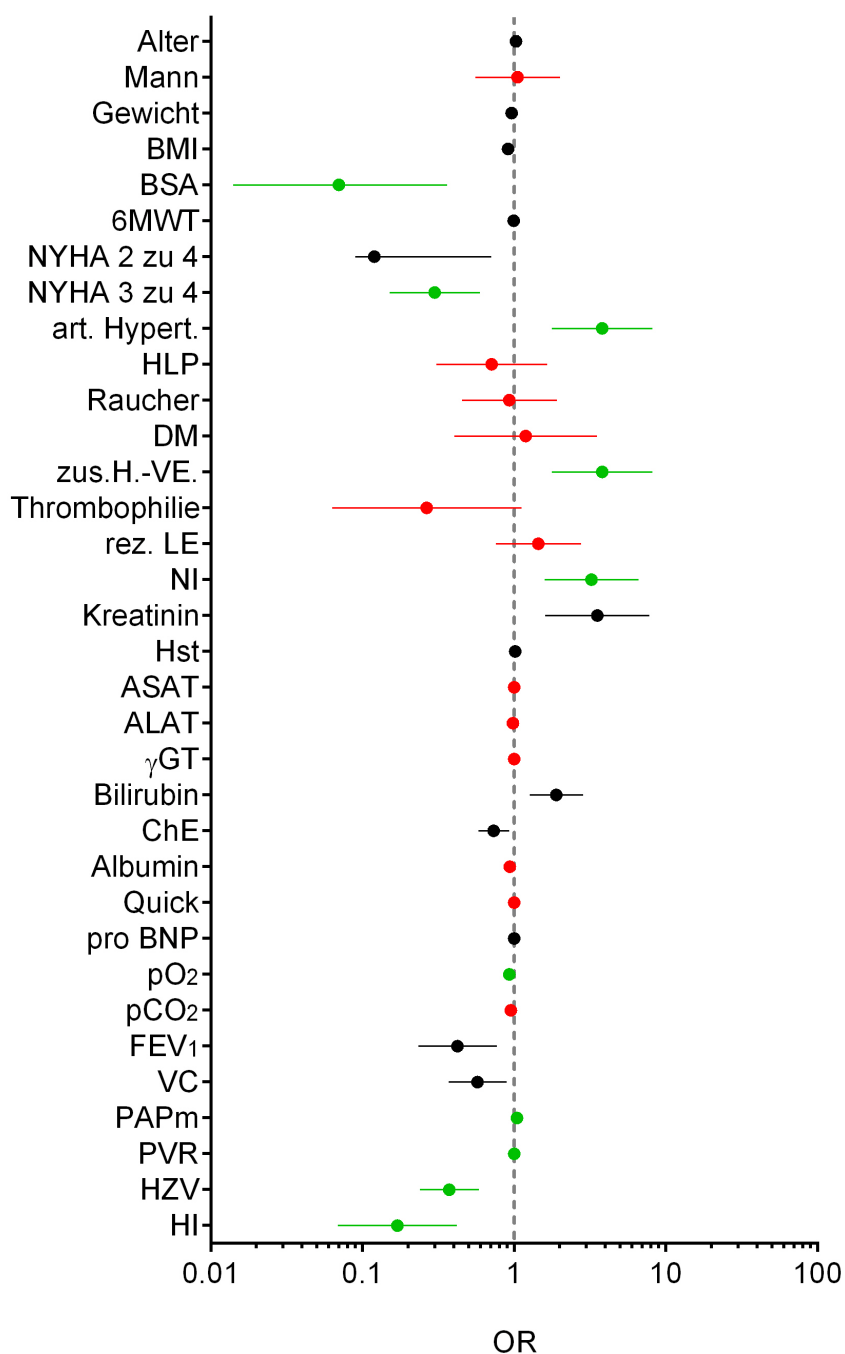


Abbildung 24: Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich der 30-Tages-Letalität (rot = nicht signifikante Variablen; schwarz = signifikant univariate Variablen, grün = signifikant multivariate Variablen)

Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI, BSA: Das Alter das Gewicht und der BMI konnten in der univariaten Analyse bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet werden. Für ältere Patienten zeigte sich bei einer OR von 1,028 ein erhöhtes Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Je höher das Gewicht, je größer der BMI oder die BSA der Patienten war, desto geringer, bei einer $OR < 1$, war das Risiko. Das Geschlecht konnte nicht signifikant ($p = 0,873$) getestet werden.

In der multivariaten Analyse blieb lediglich die BSA bei einem p-Wert von 0,038 signifikant.

6MWT: Der 6MWT wurde in der univariaten Analyse bei einem p-Wert von 0,011 signifikant getestet und zeigte für längere Gehstrecken bei einer OR von 0,995 ein geringeres Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. In der multivariaten Analyse verlor der 6MWT seine Signifikanz ($p = 0,275$).

NYHA: Die NYHA Stadien 2 und 3 zeigten in Bezug zum NYHA Stadium 4 in der univariaten Analyse bei p-Werten $< 0,05$ signifikante Ergebnisse und bei ORs von 0,09 und 0,3 ein geringeres Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Das NYHA Stadium 3 in Bezug zu dem NYHA Stadium 4 blieb in der multivariaten Analyse bei einem p-Wert von 0,038 signifikant.

art. Hypert., HLP, Rauchen, DM, zus. H-VE: Die art. Hypert. und eine zus. H-VE wurden sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Die art. Hypert. und eine zus. H-VE zeigten bei ORs > 1 ein erhöhtes Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Die HLP, eine Raucheranamnese und DM konnten bei p-Werten $> 0,05$ nicht signifikant getestet werden.

Thrombophilie, rez. LE: Die Thrombophilie und rez. LE überschritten beide in der univariaten Analyse die Signifikanzschwelle von $p < 0,05$.

NI, Kreatinin, Hst: Die NI, das Kreatinin und der Hst wurden in der univariaten Analyse bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Bei einer vorhandenen NI und für hohe Kreatinin- und Hst-Werte zeigte sich bei ORs > 1 ein größeres Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Über die multivariate Analyse konnte nur die NI bei einem p-Wert von 0,038 signifikant getestet werden.

ASAT, ALAT, γ GT, Bilirubin, ChE, Albumin, Quick: Der Bilirubinwert und die ChE konnten bei p-Werten von 0,002 und 0,010 in der univariaten Analyse signifikant getestet werden. Für höherer Werte des Bilirubin zeigte sich bei einer OR von 1,899 ein erhöhtes und für höhere Werte der ChE bei einer OR von 0,734 ein geringeres Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Die ASAT, die ALAT, der γ GT, das Albumin und der Quick konnten nicht

signifikant getestet werden. In der multivariaten Analyse verloren der Bilirubinwert und die ChE mit p-Werten von 0,064 und 0,260 ihre Signifikanz.

pro BNP: Der pro BNP konnte in der univariaten Analyse signifikant getestet werden ($p = 0,030$). Ein hoher pro BNP Wert zeigte bei einer $OR > 1$ ein erhöhtes Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Über die multivariate Analyse verlor der pro BNP Wert seine Signifikanz ($p = 0,522$).

pO₂ , pCO₂ , FEV₁ , VC: Der pO₂, die FEV₁ und die VC konnten in der univariaten Analyse bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet werden. Sie zeigten bei $ORs < 1$ ein geringeres Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Der pCO₂ war nicht signifikant ($p = 0,274$). Nur der pO₂ blieb in der multivariaten Analyse signifikant ($p = 0,008$).

PAPm, PVR, HZV, HI: Der PAPm, der PVR, das HZV und der HI wurden sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse mit p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Ein hoher PAPm und ein großer PVR gingen bei ORs von 1,046 und 1,001 mit einem erhöhten Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität einher. Ein hohes HZV und ein hoher HI zeigten bei ORs von 0,374 und 0,17 ein geringeres Risiko.

4.6.2 Peri- und postop. Prädiktoren

Tabelle 25: Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. der 30-Tages-Letalität

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p	p adjust.
CPB	496	1,032	1,019	1,044	$< 0,0001$	$< 0,0001$
HCA	484	1,022	1,007	1,037	0,004	0,012
AXC	496	1,026	1,009	1,043	0,002	0,064
OP Zeit	444	1,010	1,001	1,019	0,029	0,522
Extraktion	495	0,898	0,872	0,976	0,011	0,275
zus. Eingr.	499	2,262	1,122	4,562	0,023	0,440
Intubationszeit	481	1,005	1,001	1,009	0,016	0,352
pO _{2(24h)}	214	1,016	0,978	1,055	0,418	1,000
pCO _{2(24h)}	209	0,823	0,747	0,973	0,018	0,378

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p	p adjust.
PAPm _(24h)	488	1,200	1,140	1,264	< 0,0001	< 0,0001
PAPm _(48h)	487	1,155	1,103	1,210	< 0,0001	< 0,0001
PVR _(24h)	423	1,007	1,004	4,009	< 0,0001	< 0,0001
PVR _(48h)	424	1,005	1,003	1,007	< 0,0001	< 0,0001
HZV _(24h)	456	0,523	0,382	0,716	0,0001	0,0042
HI _(24h)	456	0,337	0,184	0,616	0,0004	0,0156
Komplikationen	488	17,879	6,227	51,335	< 0,0001	< 0,0001

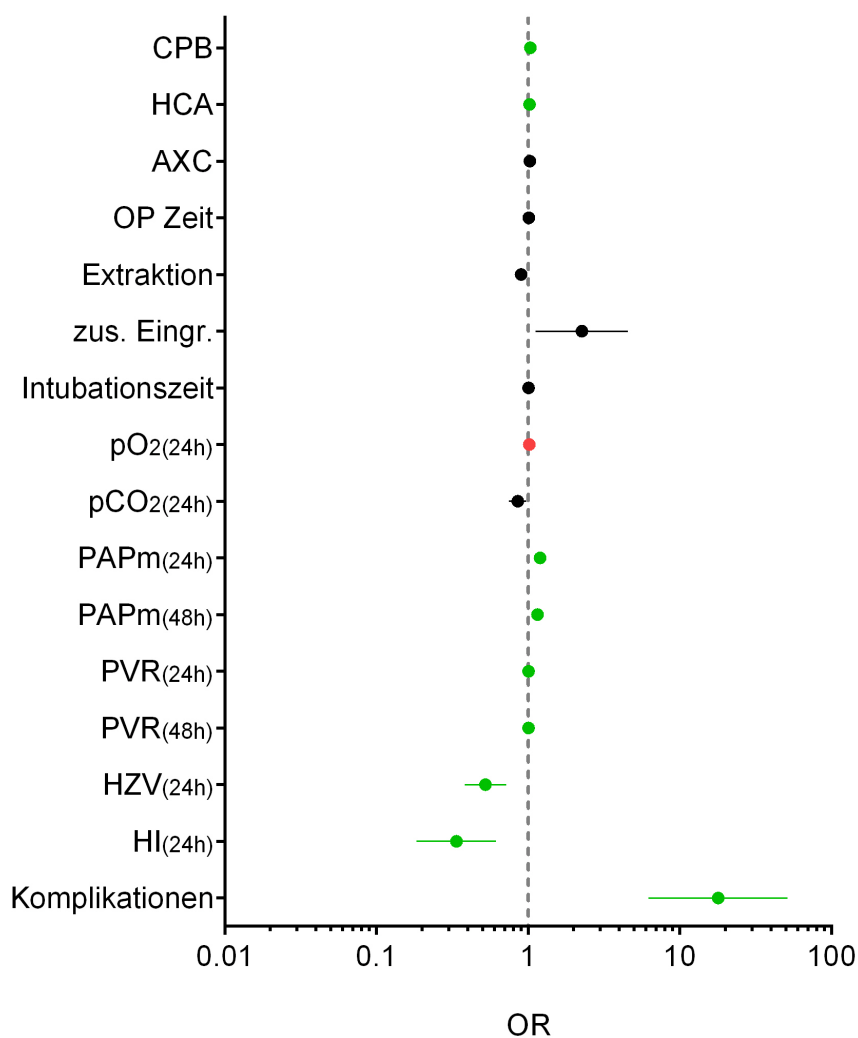


Abbildung 25: Koeffizientenplot peri- und postop. Prädiktoren bezüglich der 30-Tages-Letalität (rot = nicht signifikante Variablen; schwarz = signifikant univariate Variablen, grün = signifikant multivariate Variablen)

CPB, HCA, AXC, OP Zeit: Der CPB, der HCA, die AXC und die OP Zeit wurden über die univariate Analyse bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Für längere Zeitintervalle des CPB, des HCA, der AXC und der OP zeigte sich bei ORs > 1 ein gesteigertes Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. In der multivariaten Analyse wurden nur der CPB und der HCA bei p-Werten von $< 0,0001$ und $0,012$ signifikant getestet.

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten wurde in der univariaten Analyse bei einem p-Wert von $0,011$ signifikant getestet. Je mehr Segmente desobliteriert wurden, desto geringer, bei einer OR von $0,898$, war das Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. In der multivariaten Analyse konnte die Anzahl an desobliterierten Segmenten jedoch nicht signifikant ($p = 0,275$) getestet werden.

zus. Eingr.: Wurde ein zus. Eingr. durchgeführt zeigte dies in der univariaten Analyse bei einem p-Wert von $0,023$ ein signifikantes Ergebnis. Bei einer OR von $2,262$ ging ein zus. Eingr. mit einem gesteigerten Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität einher. In der multivariaten Analyse verlor der zus. Eingr. seine Signifikanz ($p = 0,440$).

Intubationszeit, $pO_{2(24h)}$, $pCO_{2(24h)}$: Die Intubationszeit und der $pCO_{2(24h)}$ zeigten in der univariaten Analyse bei p-Werten von $0,016$ und $0,018$ signifikante Ergebnisse. Lange Intubationszeiten wiesen bei einer OR von $1,005$ auf ein erhöhtes Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität hin. Hohe pCO_2 Werte 24 h nach der Operation zeigten bei einer OR von $0,823$ ein geringeres Risiko. Der $pO_{2(24h)}$ zeigte in der univariaten Analyse kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,418$). In der multivariaten Analyse konnten bei p-Werten $> 0,05$ keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden.

$PAPm_{(24h)(48h)}$, $PVR_{(24h)(48h)}$, $HZV_{(24h)}$, $HI_{(24h)}$: Der $PAPm$ und der PVR 24 h und 48 h postop., das HZV und der HI 24 h postop. zeigten sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse bei p-Werten $< 0,05$ signifikante Ergebnisse. Hohe $PAPm$ und große PVR 24 und 48 h postop. wiesen bei ORs > 1 auf ein gesteigertes Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität hin. Für ein großes HZV und einen hohen HI 24 h postop. zeigte sich bei ORs von $0,523$ und $0,337$ ein geringeres Risiko.

Komplikationen: Komplikationen wurden sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse bei p-Werten $< 0,0001$ signifikant getestet. Bei dem Auftreten einer postop. Komplikation zeigte sich bei einer OR von 17,879 ein erhöhtes Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität.

4.7 Prädiktoren bezüglich postop. Komplikationen

4.7.1 Präop. Prädiktoren

Tabelle 26: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. postop. Komplikationen (● = In weiteren Dezimalstellen sind die Werte von null verschieden; ● = in weiteren Dezimalstellen $< \bullet$; ● = in weiteren Dezimalstellen $> \bullet$)

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
Alter	488	1,025	1,011	1,040	0,001
Mann	488	1,765	1,210	2,575	0,003
6MWT	252	0,997	0,995	0,999	0,003
zus. H-VE	488	1,589	1,096	2,304	0,015
Thrombophilie	488	0,425	0,236	0,764	0,004
NI	486	2,210	1,317	3,708	0,003
Kreatinin	487	2,812	1,515	5,220	0,001
Hst	390	1,014	1,003	1,025	0,014
γ GT	385	1,002	1,001	1,004	0,010
ChE	356	0,825	0,739	0,921	0,001
Albumin	280	0,930	0,887	0,976	0,003
pro BNP	254	1,000●	1,000●	1,000●	0,002
pO ₂	316	0,969	0,949	0,990	0,005
FEV ₁	369	0,687	0,520	0,908	0,008
VC	350	0,802	0,645	0,997	0,047
PAPm	480	1,018	1,003	1,034	0,023
PVR	470	1,001	1,000	1,001	0,0001
HZV	445	0,831	0,706	0,977	0,025
HI	445	0,675	0,477	0,953	0,026

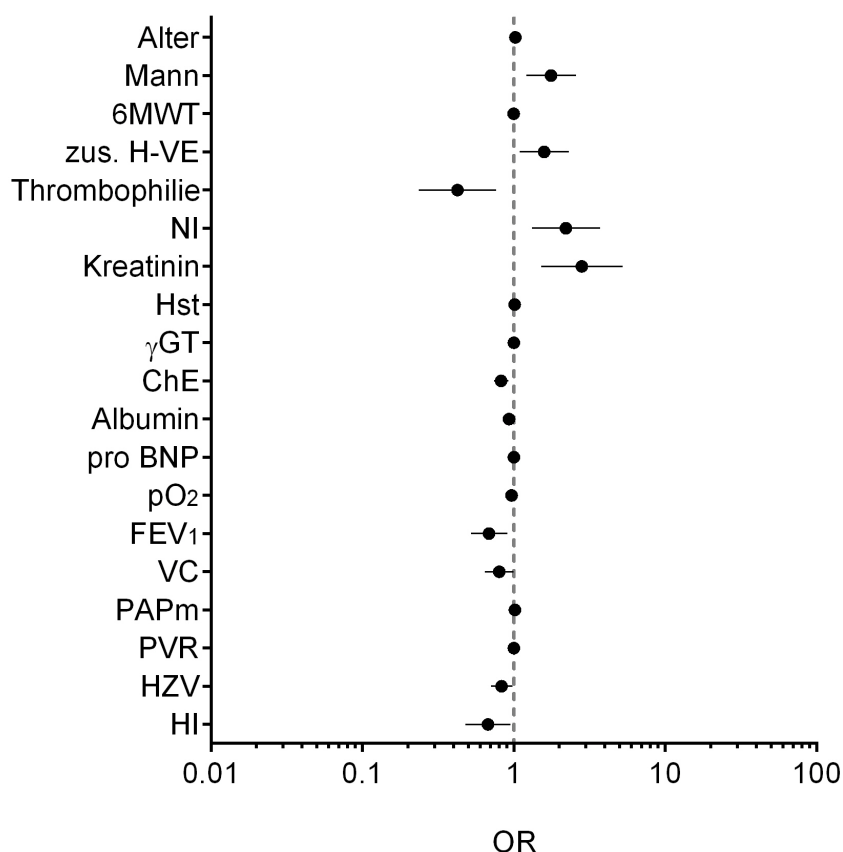


Abbildung 26: Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich postop. Komplikationen

Alter, Geschlecht: Das Alter und das Geschlecht wurden bei p-Werten von 0,001 und 0,003 signifikant getestet. Für ältere und für männliche Patienten zeigte sich bei ORs von 1,025 und 1,765 ein erhöhtes Risiko bezüglich postop. Komplikationen.

6MWT: Die 6MWT wurde bei einem p-Wert von 0,003 signifikant getestet. Für lange Strecken des 6MWT zeigte sich bei einer OR von 0,997 ein niedrigeres Risiko bezüglich postop. Komplikationen.

zus. H-VE: Zus. H-VE wurden bei einem p-Wert von 0,015 signifikant getestet. Lag eine zus. H-VE vor, bestand bei einer OR von 1,589 ein erhöhtes Risiko bezüglich postop. Komplikationen.

Thrombophilie: Die Thrombophilie wurde bei einem p-Wert von 0,004 signifikant getestet und zeigte, wenn sie vorlag, bei einer OR von 0,425 ein geringeres Risiko bezüglich postop. Komplikationen.

NI, Kreatinin, Hst: Die NI, das Kreatinin und der Hst wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Bei einer vorliegenden NI, einem hohen Kreatinin-, oder Hst-Wert konnte bei ORs > 1 ein erhöhtes Risiko bezüglich postop. Komplikation identifiziert werden.

γ GT, ChE, Albumin: Der γ GT, die ChE und der Albuminwert wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Der γ GT zeigte für höhere Werten bei einer OR von 1,002 ein größeres und die ChE und der Albuminwert für höhere Werte bei ORs < 1 ein geringeres Risiko bezüglich postop. Komplikationen.

pro BNP: Der pro BNP wurde bei einem p-Wert von 0,002 signifikant getestet und zeigte für hohe Werte bei einer OR > 1 ein größeres Risiko bezüglich postop. Komplikationen.

pO₂, FEV₁, VC: Der pO₂ die FEV₁ und die VC wurden mit p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Hohe Werte der pO₂, der FEV₁ und der VC zeigten bei ORs < 1 ein geringeres Risiko bezüglich postop. Komplikationen.

PAPm, PVR, HZV, HI: Der PAPm, der PVR, das HZV und der HI wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Der PAPm und der PVR zeigten bei ORs von 1,018 und 1,001 für höhere, beziehungsweise größere Werte ein gesteigertes Risiko bezüglich postop. Komplikationen. Bei einem großen HZV und einem hohen HI zeigte sich, bei ORs von 0,831 und 0,675 ein geringeres Risiko.

4.7.2 Peri- und postop. Prädiktoren

Tabelle 27: Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. postop. Komplikationen

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
CPB	485	1,021	1,013	1,029	$< 0,0001$
HCA	473	1,014	1,003	1,025	0,013
AXC	485	1,029	1,018	1,041	$< 0,0001$
OP Zeit	438	1,012	1,006	1,017	$< 0,0001$
Extraktion	488	0,930	0,882	0,980	0,007
zus. Eingr.	488	2,841	1,777	4,545	$< 0,0001$

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
Intubationszeit	474	1,011	1,005	1,017	0,0003
pCO ₂ (24h)	205	0,931	0,876	0,989	0,021
PAPm _(24h)	484	1,104	1,071	1,138	< 0,0001
PAPm _(48h)	482	1,089	1,057	1,121	< 0,0001
PVR _(24h)	422	1,003	1,002	1,005	< 0,0001
PVR _(48h)	423	1,004	1,002	1,005	< 0,0001

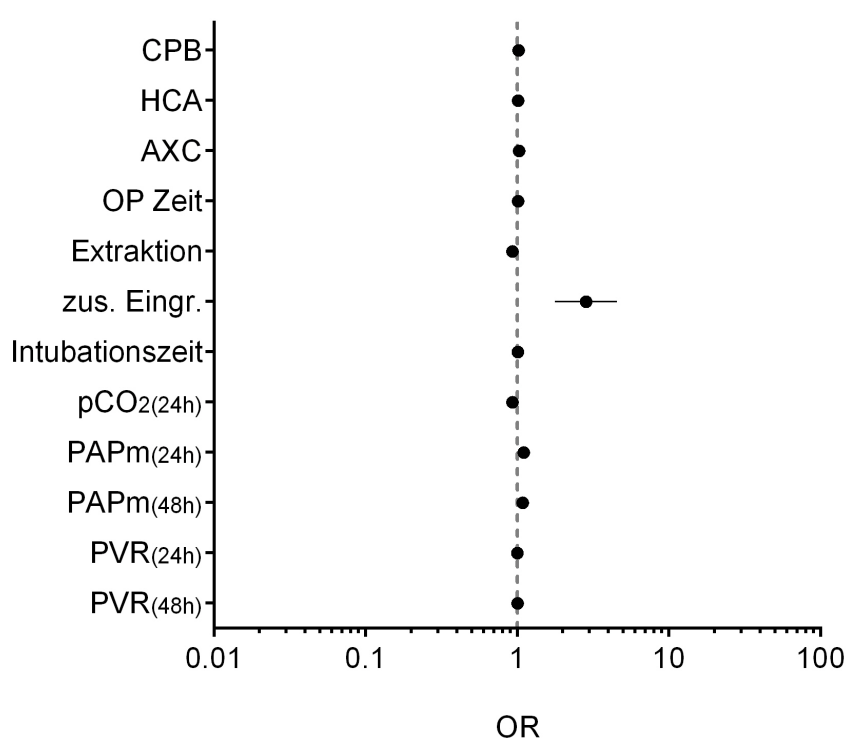


Abbildung 27: Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bei postop. Komplikationen

CPB, HCA, AXC, OP Zeit: Der CPB, der HCA, die AXC und die OP Zeit wurden bei p-Werten < 0,05 signifikant getestet. Für lange Zeitintervalle des CPB, des HCA, der AXC und der OP zeigte sich bei ORs > 1 ein erhöhtes Risiko postop. Komplikationen.

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten wurde bei einem p-Wert von 0,007 signifikant getestet. Bei einer OR von 0,930 zeigte sich, dass das Risiko einer postop. Komplikation sinkt, je mehr Segmente desobliteriert werden.

zus. Eingr.: Ein zusätzlicher Eingriff wies bei einem p-Wert von $< 0,0001$ und einer OR von 2,841 auf ein gesteigertes Risiko bezüglich postop. Komplikationen hin.

Intubationszeit, $p\text{CO}_2(24h)$: Die Intubationszeit und der $p\text{CO}_2$ wurden bei p-Werten von 0,0003 und 0,021 signifikant getestet. Für längere Intubationszeiten zeigte sich bei einer OR von 1,011 ein größeres und für hohe $p\text{CO}_2$ Werte bei einer OR von 0,931 ein geringeres Risiko bezüglich postop. Komplikationen.

$\text{PAPm}_{(24h)(48h)}$, $\text{PVR}_{(24h)(48h)}$: Der PAPm und der PVR 24 h und 48 h postop. wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Für hohe PAPm und große PVR 24 und 48 h postop. zeigten bei ORs > 1 ein erhöhtes Risiko postop. Komplikationen.

4.8 Prädiktoren bezüglich der Liegezeit auf der Intensivstation gemessen an der Beatmungszeit

4.8.1 Präop. Prädiktoren bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h

Tabelle 28: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. einer Beatmungszeit > 24 h

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
Gewicht	481	0,972	0,956	0,989	0,001
BMI	481	0,862	0,809	0,919	$< 0,0001$
BSA	481	0,300	0,098	0,915	0,034
NYHA 2 zu 4	127	0,391	0,154	0,996	0,049
NYHA 3 zu 4	430	0,521	0,301	0,903	0,020
art. Hypert.	481	0,498	0,294	0,843	0,009
HLP	481	0,477	0,255	0,895	0,021
DM	481	0,282	0,085	0,934	0,038
zus. H-VE	481	1,633	1,039	2,568	0,034
rez. LE	481	2,818	1,787	4,443	$< 0,0001$
ASAT	481	0,873	0,848	0,900	$< 0,0001$
ALAT	477	0,929	0,908	0,950	$< 0,0001$
ChE	361	0,806	0,666	0,975	0,026

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
Quick	303	1,019	1,001	1,038	0,041
PVR	463	1,001	1,000	1,001	0,006
HZV	448	0,803	0,648	0,994	0,044

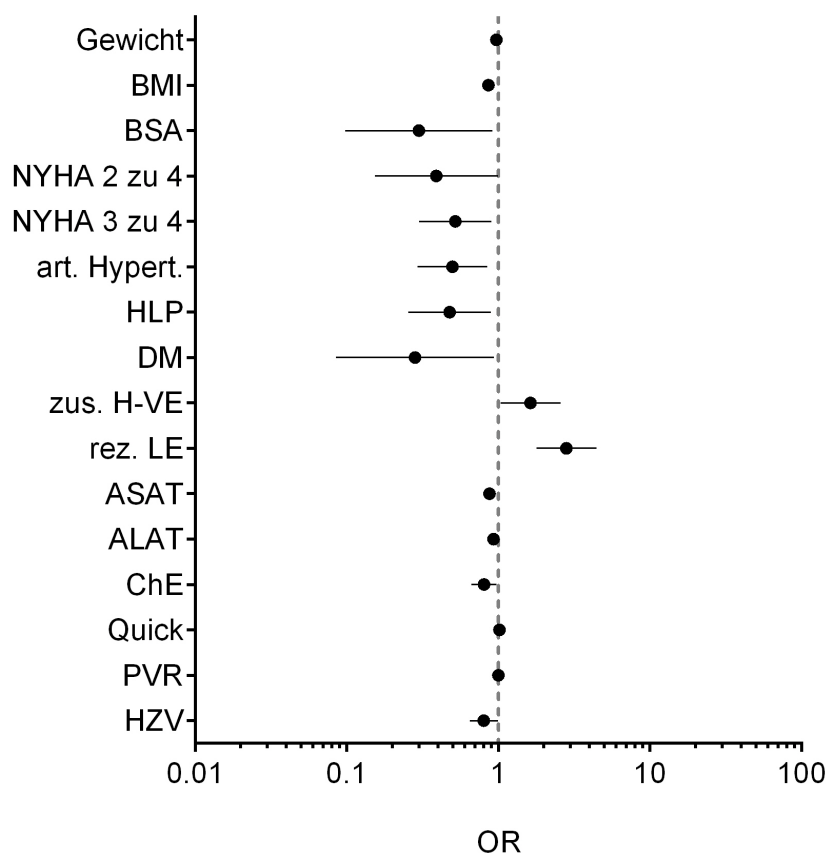


Abbildung 28: Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h

Gewicht, BMI, BSA: Das Gewicht, der BMI und die BSA wurden bei p-Werten < 0,05 signifikant getestet. Je größer das Gewicht, der BMI oder die BSA war, desto kleiner bei ORs < 1 zeigte sich das Risiko bezüglich einer Beatmungszeiten > 24 h.

NYHA: Die NYHA Stadien 2 und 3 in Bezug auf das NYHA Stadium 4 wurden bei p-Werten < 0,05 signifikant getestet. Die NYHA Stadien 2 und 3 in Bezug auf das NYHA Stadium 4 zeigten bei ORs von 0,391 und 0,554 ein niedrigeres Risiko bezüglich einer Beatmungszeiten > 24 h.

art. Hypert., HLP, DM, zus. H-VE: Die art. Hypert., die HLP, der DM und zus. H-VE wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Die art. Hypert., die HLP und der DM wiesen bei ORs < 1 ein geringeres Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h auf. Bei zus. H-VE zeigte sich bei einer OR von 1,633 ein erhöhtes Risiko.

rez. LE: Eine rez. LE wurde bei einem p-Wert von $< 0,0001$ signifikant getestet und zeigte bei einer OR von 2,818 ein erhöhtes Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h.

ASAT, ALAT, ChE, Quick: Die ASAT, die ALAT, die ChE und der Quick wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Die ASAT, die ALAT und die ChE zeigten bei ORs < 1 ein geringeres Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h. Der Quick wies bei einer OR von 1,019 auf ein erhöhtes Risiko hin.

PVR, HZV: Der PVR und das HZV wurden bei p-Werten von 0,006 und 0,044 signifikant getestet. Ein großer PVR zeigte bei einer OR von 1,001 ein erhöhtes Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h. Ein großes HZV wies bei einer OR von 0,803 auf ein geringeres Risiko hin.

4.8.2 Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h

Tabelle 29: Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. einer Beatmungszeit > 24 h

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
CPB	478	1,019	1,010	1,028	$< 0,0001$
HCA	466	1,058	1,042	1,075	$< 0,0001$
AXC	478	1,043	1,029	1,057	$< 0,0001$
OP Zeit	440	1,016	1,009	1,023	$< 0,0001$
Extraktion	481	0,889	0,835	0,946	0,0002
zus. Ingr.	481	2,042	1,212	3,441	0,007

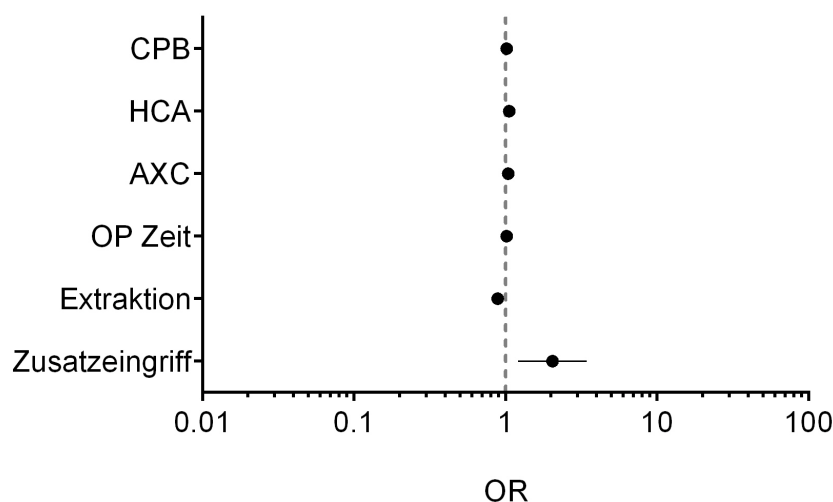


Abbildung 29: Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h

CPB, HCA, AXC, OP Zeit: Der CPB, der HCA, die AXC und die OP Zeit wurden bei p-Werten < 0,05 signifikant getestet. Für lange Zeitintervalle des CPB, des HCA, der AXC und der OP deuteten ORs > 1 auf ein erhöhtes Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h.

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten wurde bei einem p-Wert von 0,0002 signifikant getestet und wies bei einer OR von 0,894 auf ein größeres Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h hin.

zus. Eingr.: Ein zus. Eingr. wurde bei einem p-Wert von 0,007 signifikant getestet und zeigte bei einer OR von 2,002 ein größeres Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h.

4.8.3 Präop. Prädiktoren bezüglich einer Beatmungszeit > 48 h

Tabelle 30: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. einer Beatmungszeit > 48 h

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
Gewicht	481	0,959	0,936	0,982	0,001
BMI	481	0,831	0,760	0,908	< 0,0001
BSA	481	0,128	0,027	0,602	0,009
NYHA 2 zu 4	127	0,263	0,072	0,955	0,042
NYHA 3 zu 4	430	0,341	0,174	0,668	0,002

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
art. Hypert.	481	0,388	0,177	0,852	0,018
rez. LE	481	2,546	1,385	4,681	0,003
ASAT	481	0,868	0,833	0,905	< 0,0001
ALAT	477	0,889	0,854	0,924	< 0,0001
ChE	361	0,660	0,489	0,890	0,007
PAPm	473	1,037	1,011	1,064	0,005
PVR	463	1,001	1,001	1,002	< 0,0001

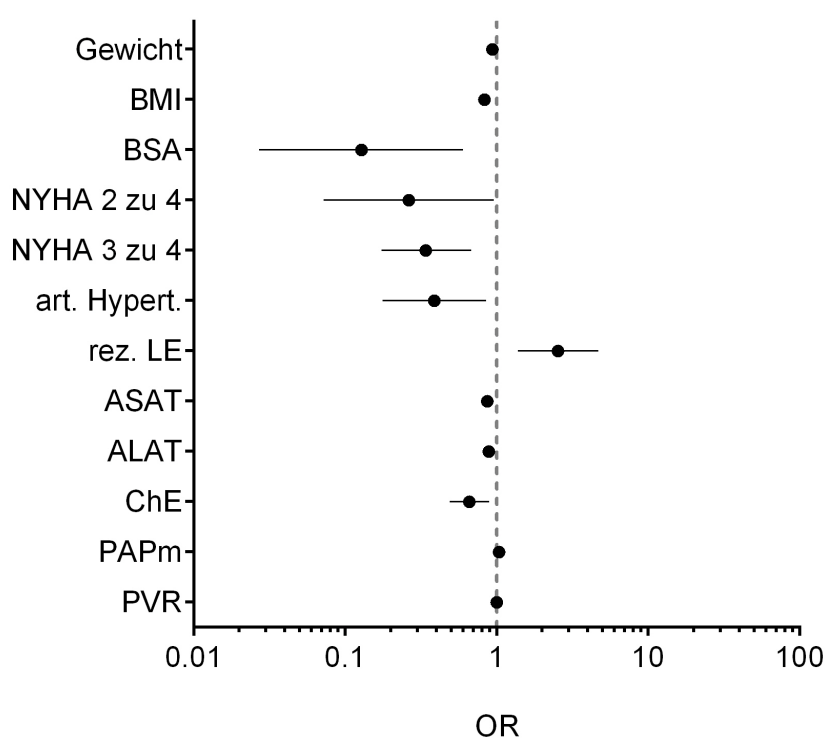


Abbildung 30: Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich einer Beatmungszeit > 48 h

Gewicht, BMI, BSA: Das Gewicht der BMI und die BSA wurden bei p-Werten < 0,05 signifikant getestet und zeigten für größere Werte bei ORs < 1 ein geringeres Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 48 h.

NYHA: Die NYHA Stadien 2 und 3 in Bezug zum NYHA Stadium 4 wurden bei p-Werten von 0,042 und 0,002 signifikant getestet. Die NYHA Stadien 2 und 3 in Bezug zum NYHA Stadium 4 zeigten bei ORs von 0,263 und 0,3680 ein geringeres Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 48 h.

art. Hypert.: Die art. Hypert. wurde bei einem p-Wert von 0,018 signifikant getestet und wies, bei einer OR von 0,388, auf ein geringeres Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 48 h hin.

rez. LE: Die rez. LE wurde bei einem p-Wert von 0,003 signifikant getestet und zeigte bei einer OR von 2,546 ein erhöhtes Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 48 h.

ASAT, ALAT, ChE: Die ASAT, die ALAT und die ChE wurden bei p-Werten < 0,05 signifikant getestet und wiesen für größere Werte bei ORs < 1 auf ein geringeres Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 48 h.

PAPm, PVR: Der PAPm und der PVR wurden bei p-Werten von 0,005 und < 0,0001 signifikant getestet und zeigten bei ORs von 1,037 und 1,001 ein größeres Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 48 h.

4.8.4 Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich Beatmungszeiten > 48 h

Tabelle 31: Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. einer Beatmungszeit > 48 h

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
CPB	478	1,017	1,006	1,028	0,002
HCA	466	1,062	1,045	1,080	< 0,0001
AXC	478	1,042	1,025	1,059	< 0,0001
OP Zeit	440	1,012	1,002	1,021	0,014
Extraktion	481	0,896	0,827	0,971	0,007

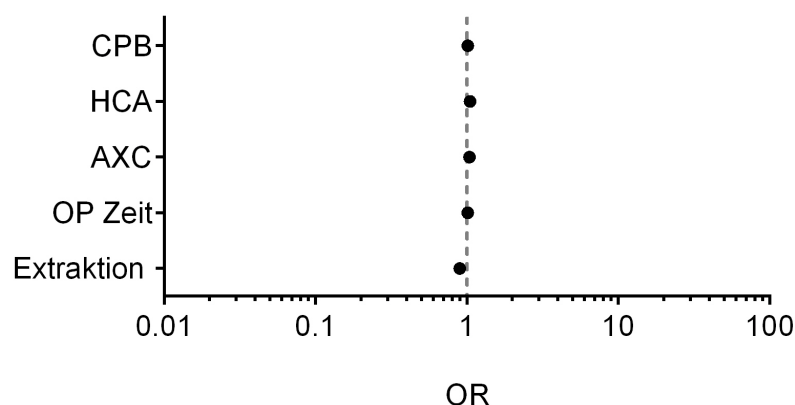


Abbildung 31: Koeffizientenplot peri- und postop. Prädiktoren bezüglich einer Beatmungszeit > 48 h

CPB, HCA, AXC, OP Zeit: Der CPB, der HCA, die AXC und die OP Zeit wurden bei p-Werten < 0,05 signifikant getestet. Für lange Zeitintervalle des CPB, des HCA, der AXC und der OP zeigte sich bei ORs > 1 ein größeres Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 48 h.

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten wurde bei einem p-Wert von 0,007 signifikant getestet und wies bei einer OR von 0,896 auf ein geringeres Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 48 h hin.

4.9 Prädiktoren bezüglich postop. res. pH

4.9.1 Präop. Prädiktoren bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$

Tabelle 32: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$ (● = In weiteren Dezimalstellen sind die Werte von null verschieden; ◐ = in weiteren Dezimalstellen < ●; ◑ = in weiteren Dezimalstellen > ●)

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
BSA	487	0,314	0,119	0,828	0,019
NYHA 3 zu 4	436	0,594	0,359	0,983	0,043
Kreatinin	486	2,633	1,422	4,875	0,002
Hst	393	1,012	1,000	1,023	0,043
γ GT	389	1,002	1,000	1,004	0,043
Bilirubin	388	1,665	1,210	2,290	0,002

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
ChE	359	0,839	0,745	0,945	0,004
pro BNP	258	1,000●	1,000●	1,000●	0,019
pO ₂	314	0,972	0,95	0,995	0,015
FEV ₁	369	0,574	0,42	0,784	0,0005
VC	349	0,673	0,528	0,858	0,001
PAPm	479	1,032	1,015	1,050	0,0003
PVR	469	1,001	1,001	1,002	< 0,0001
HZV	446	0,688	0,567	0,836	0,0002
HI	446	0,470	0,312	0,710	0,0003

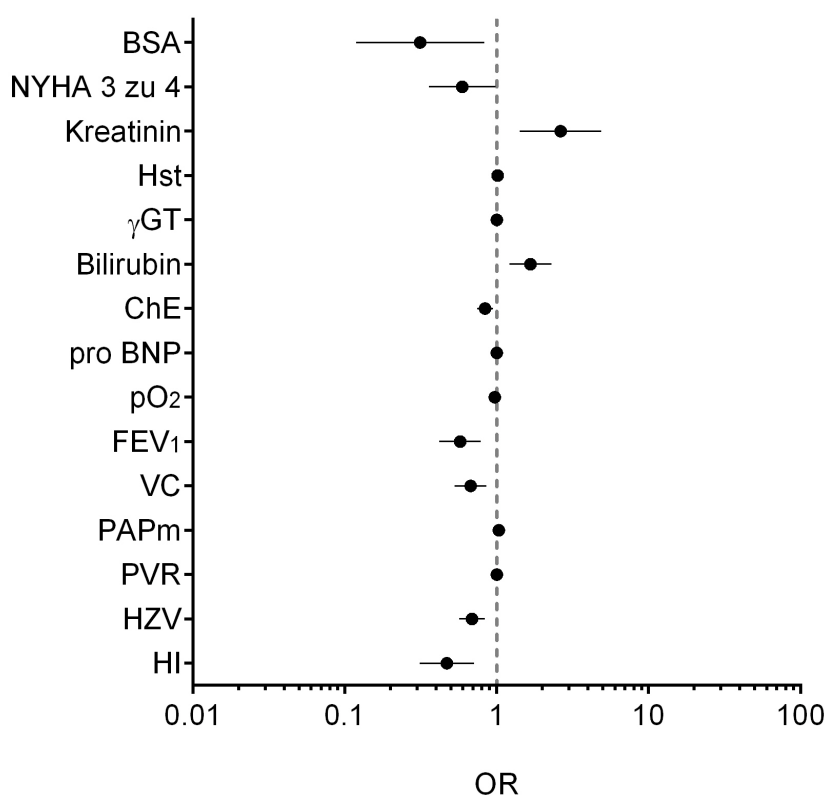


Abbildung 32: Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines PAPm_(48h) > 25 mmHg

BSA: Die BSA wurde bei einem p-Wert von 0,019 signifikant getestet und zeigte bei einer OR von 0,314 für größere Werte ein geringeres Risiko bezüglich eines PAPm_(48h) > 25 mmHg.

NYHA: Das NYHA Stadium 3 im Bezug auf das Stadium 4 wurde bei einem p-Werten von 0,043 signifikant getestet und wies bei einer OR von 0,594 auf ein geringeres Risiko

bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$ hin.

Kreatinin, Hst: Das Kreatinin und der Hst wurden mit p-Werten von 0,002 und 0,043 signifikant getestet und zeigten bei ORs von 2,633 und 1,012 für größere Werte ein erhöhtes Risiko bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$.

γ GT, Bilirubin, ChE: Der γ GT, der Bilirubinwert und die ChE wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Größere Werte des γ GT und des Bilirubin wiesen bei ORs von 1,002 und 1,665 auf ein erhöhtes Risiko bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$ hin. Die ChE zeigte bei einer OR von 0,839 auf ein geringeres Risiko.

pro BNP: Der pro BNP wurde bei einem p-Wert von 0,019 signifikant getestet und wies für größere Werte bei einer OR von > 1 auf ein erhöhtes Risiko bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$ hin.

pO₂, FEV₁, VC: Der pO₂, die FEV₁ und die VC wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet und zeigten bei ORs < 1 ein geringeres Risiko bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$.

PAPm, PVR, HZV, HI: Der PAPm, der PVR, das HZV und der HI wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Bei einem hohen PAPm und einem großen PVR zeigte sich bei ORs von 1,032 und 1,001 ein erhöhtes Risiko bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$. Ein großes HZV und ein hoher HI wiesen bei ORs von 0,688 und 0,470 auf ein geringeres Risiko hin.

4.9.2 Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$

Tabelle 33: Peri- und postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
CPB	484	1,022	1,013	1,030	< 0,0001
HCA	472	1,02	1,009	1,031	0,0004
AXC	484	1,019	1,008	1,031	0,001
OP Zeit	441	1,011	1,005	1,017	0,0002
Extraktion	487	0,885	0,836	0,937	< 0,0001
Intubationszeit	475	1,016	1,009	1,023	< 0,0001
$\text{pCO}_2(24h)$	209	0,914	0,859	0,973	0,005
$\text{PAPm}_{(24h)}$	486	1,297	1,234	1,364	< 0,0001
$\text{PVR}_{(24h)}$	423	1,009	1,007	1,011	< 0,0001
$\text{HZV}_{(24h)}$	456	0,745	0,643	0,863	0,0001
$\text{HI}_{(24h)}$	456	0,562	0,414	0,763	0,0002

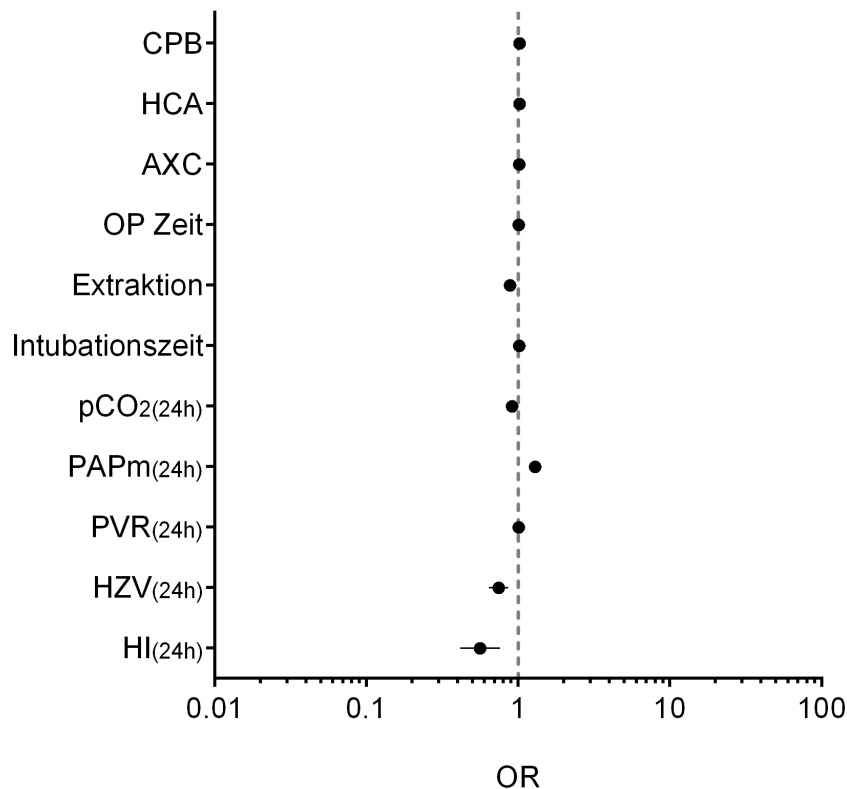


Abbildung 33: Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines PAPm_(48h) > 25 mmHg

CPB, HCA, AXC, OP Zeit: Der CPB, der HCA, die AXC und die OP Zeit wurden bei p-Werten < 0,05 signifikant getestet. Für lange Zeitintervalle des CPB, des HCA, der AXC und der OP zeigte sich bei ORs > 1 ein erhöhtes Risiko bezüglich eines PAPm_(48h) > 25 mmHg.

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten wurde bei einem p-Wert von < 0,0001 signifikant getestet. Je mehr Segmente desobliteriert wurden, desto höher, bei einer OR von 0,885, war das Risiko bezüglich eines PAPm_(48h) > 25 mmHg.

Intubationszeit, pCO₂(24h): Die Intubationszeit und der pCO₂(24h) wurden bei p-Werten von < 0,0001 und 0,005 signifikant getestet. Eine längere Intubationszeit wies bei einer OR von 1,016 auf ein größeres Risiko bezüglich eines PAPm_(48h) > 25 mmHg hin. Ein hoher pCO₂(24h) zeigte bei einer OR von 0,914 ein geringeres Risiko.

PAPm_(24h), PVR_(24h), HZV_(24h), HI_(24h): Der PAPm und der PVR 24 h postop., das HZV und der HI 24 h postop. wurden bei p-Werten < 0,05 signifikant getestet. Der PAPm

und der PVR 24 h postop. wiesen für größere Werte bei ORs > 1 auf ein erhöhtes Risiko bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$ hin. Das HZV und der HI 24 h postop. zeigten für größere Werte bei ORs < 1 ein geringes Risiko.

4.9.3 Präop. Prädiktoren bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$

Tabelle 34: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
Mann	487	0,241	0,065	0,886	0,032
Gewicht	487	0,943	0,902	0,987	0,012
BSA	487	0,015	0,001	0,304	0,006
NYHA 3 zu 4	436	0,247	0,081	0,757	0,014
rez. LE	487	4,214	1,278	13,89	0,018
ASAT	486	0,859	0,792	0,859	0,0003
ALAT	483	0,871	0,806	0,952	0,001
pO ₂	314	0,939	0,882	0,999	0,045
PVR	469	1,002	1,001	1,002	0,001
HZV	446	0,373	0,159	0,874	0,023

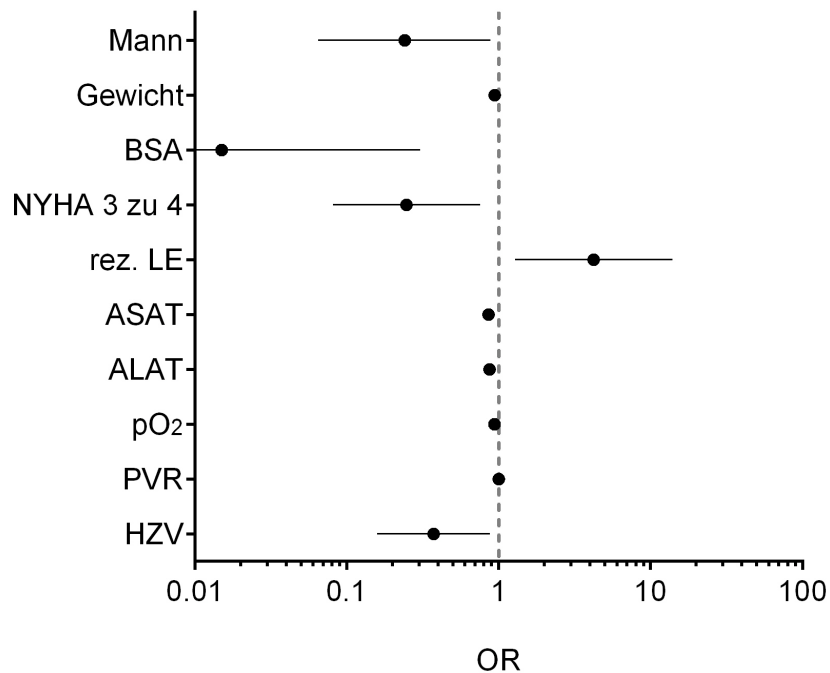


Abbildung 34: Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$

Geschlecht, Gewicht, BSA: Das Geschlecht, das Gewicht und die BSA wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. War der Patient männlich lag bei einer OR von 0,241 ein geringeres Risiko bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$ vor. Ein hohes Gewicht und eine große BSA deuteten bei ORs von 0,943 und 0,015 auf ein geringeres Risiko hin.

NYHA: Das NYHA Stadium 3 im Bezug auf das NYHA Stadium 4 wurde bei einem p-Wert von 0,014 signifikant getestet und zeigte bei einer OR von 0,247 ein geringeres Risiko bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$.

rez. LE: Die rez. LE wurde bei einem p-Wert von 0,018 signifikant getestet und wies bei einer OR von 4,214 auf ein erhöhtes Risiko bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$ hin.

ASAT, ALAT: Die ASAT und die ALAT wurden bei p-Werten von 0,0003 und 0,001 signifikant getestet und zeigten für größere Werte bei ORs von 0,859 und 0,871 ein geringeres Risiko bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$.

pO₂: Der pO₂ wurde bei einem p-Wert von 0,045 signifikant getestet und wies für größere Werte bei einer OR von 0,939 ein geringeres Risiko bezüglich eines PAPm_(48h) > 40 mmHg auf.

PVR, HZV: Der PVR und das HZV wurden bei p-Werten von 0,001 und 0,023 signifikant getestet. Der PVR wies für größere Werte bei einer OR von 1,002 auf ein erhöhtes Risiko bezüglich eines PAPm_(48h) > 40 mmHg hin. Das HZV zeigte für größere Werte bei einer OR von 0,373 ein geringeres Risiko.

4.9.4 Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines PAPm_(48h) > 40 mmHg

Tabelle 35: Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines PAPm_(48h) > 40 mmHg

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
CPB	484	1,020	1,005	1,035	0,009
HCA	472	1,032	1,009	1,055	0,005
AXC	484	1,031	1,004	1,058	0,023
Extraktion	487	0,755	0,662	0,861	< 0,0001
Intubationszeit	475	1,004	1,001	1,007	0,008
PAPm _(24h)	486	1,585	1,298	1,937	< 0,0001
PVR _(24h)	423	1,011	1,007	1,015	< 0,0001
HZV _(24h)	456	0,514	0,312	0,845	0,009

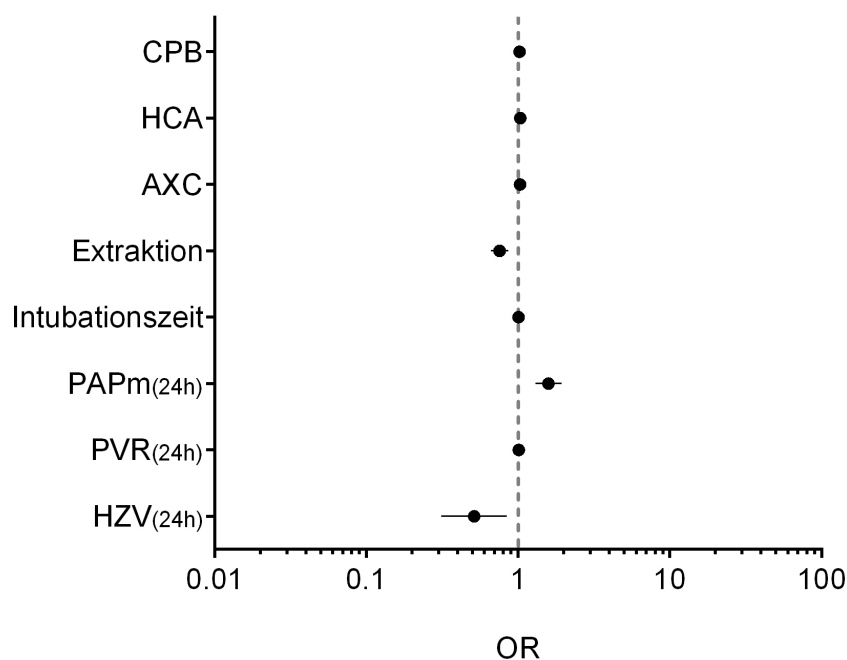


Abbildung 35: Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$

CPB, HCA, AXC: Der CPB, der HCA und die AXC wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Für lange Zeiten des CPB, des HCA und der AXC zeigte sich bei ORs > 1 ein erhöhtes Risiko bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$.

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten wurde bei einem p-Wert von $< 0,0001$ signifikant getestet. Je mehr Segmente desobliteriert wurden, desto größer, bei einer OR von 0,755, war das Risiko bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$.

Intubationszeit: Die Intubationszeit wurde bei einem p-Wert von 0,008 signifikant getestet und zeigte bei einer OR von 1,004 ein gesteigertes Risiko bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$.

$\text{PAPm}_{(24h)}$, $\text{PVR}_{(24h)}$, $\text{HZV}_{(24h)}$: Der $\text{PAPm}_{(24h)}$, der $\text{PVR}_{(24h)}$ und das $\text{HZV}_{(24h)}$ 24 h postop. wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Ein hoher $\text{PAPm}_{(24h)}$ und ein großer $\text{PVR}_{(24h)}$ deuteten bei ORs von 1,585 und 1,011 auf ein gesteigertes Risiko bezüglich eines $\text{PAPm}_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$ hin. Für ein großes $\text{HZV}_{(24h)}$ zeigte sich bei einer OR von 0,514 ein geringeres Risiko.

4.9.5 Präop. Prädiktoren bezüglich eines $PVR_{(48h)} > 150 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$

Tabelle 36: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $PVR_{(48h)} > 150 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
Mann	424	0,487	0,292	0,812	0,006
Gewicht	424	0,980	0,964	0,995	0,009
BSA	424	0,180	0,055	0,588	0,005
HLP	424	0,572	0,336	0,975	0,04
FEV ₁	327	0,623	0,443	0,877	0,007
VC	307	0,623	0,470	0,824	0,001
PAPm	417	1,039	1,017	1,062	0,0004
PVR	411	1,001	1,001	1,002	< 0,0001
HZV	395	0,736	0,611	0,886	0,001
HI	395	0,562	0,379	0,834	0,004

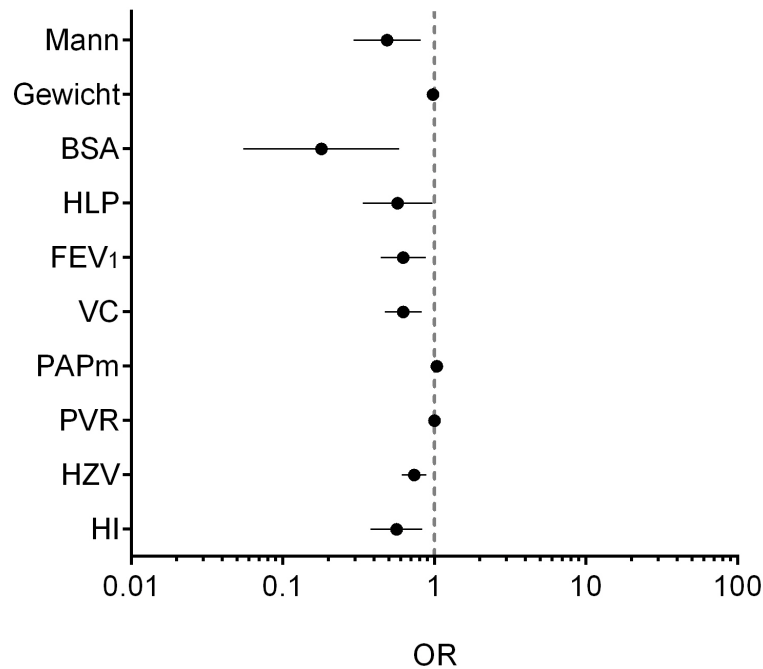


Abbildung 36: Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines $PVR_{(48h)} > 150 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$

Geschlecht, Gewicht, BSA: Das Geschlecht, das Gewicht und die BSA wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. War der Patient ein Mann, so deutete dies bei einer OR

von 0,487 auf ein geringeres Risiko bezüglich eines $PVR_{(48h)} > 150 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ hin. Ein hohes Gewicht und eine große BSA zeigten bei ORs von 0,980 und 0,180 ebenfalls ein geringeres Risiko.

HLP: Die HLP wurde bei einem p-Wert von 0,04 signifikant getestet und wies bei einer OR von 0,572 für größere Werte auf ein geringeres Risiko bezüglich eines $PVR_{(48h)} > 150 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ hin.

FEV₁, VC: Die FEV₁ und die VC wurden bei p-Werten von 0,007 und 0,001 signifikant getestet und wiesen für größere Werte beide bei einer OR von 0,623 auf ein geringeres Risiko bezüglich eines $PVR_{(48h)} > 150 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ hin.

PAPm, PVR, HZV, HI: Der PAPm, der PVR, das HZV und der HI wurden bei p-Werten von $< 0,05$ signifikant getestet. Ein hoher PAPm und ein großer PVR deuteten bei ORs von 1,039 und 1,001 auf ein erhöhtes Risiko bezüglich eines $PVR_{(48h)} > 150 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ hin. Für ein HZV und einen hohen HI zeigte sich bei ORs von 0,736 und 0,562 ein geringeres Risiko.

4.9.6 Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines $PVR_{(48h)} > 150 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$

Tabelle 37: Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $PVR_{(48h)} > 150 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
PAPm _(24h)	424	1,142	1,090	1,197	$< 0,0001$
PVR _(24h)	423	1,019	1,014	1,023	$< 0,0001$
HZV _(24h)	423	0,592	0,500	0,700	$< 0,0001$
HI _(24h)	423	0,354	0,248	0,506	$< 0,0001$

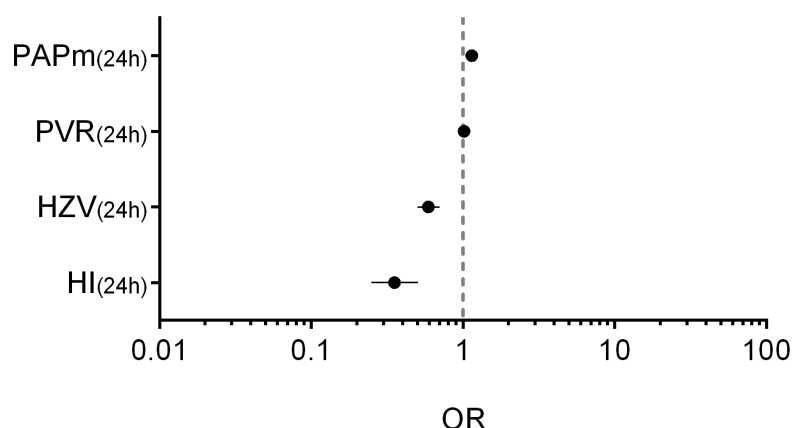


Abbildung 37: Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines $\text{PVR}_{(48h)} > 150 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$

PAPm_(24h), PVR_(24h), HZV_(24h), HI_(24h): Der PAPm, der PVR, das HZV und der HI 24 h postop. wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Ein hoher PAPm_(24h) und ein großer PVR_(24h) zeigten bei ORs von 1,142 und 1,019 ein erhöhtes Risiko bezüglich eines $\text{PVR}_{(48h)} > 150 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$. Ein großes HZV_(24h) und ein hoher HI_(24h) deutete bei ORs von 0,592 und 0,354 auf ein geringeres Risiko hin.

4.9.7 Präop. Prädiktoren bezüglich eines $\text{PVR}_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$

Tabelle 38: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $\text{PVR}_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ (● = In weiteren Dezimalstellen sind die Werte von null verschieden; ◐ = in weiteren Dezimalstellen $<$ ●; ◑ = in weiteren Dezimalstellen $>$ ●)

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
Alter	424	1,034	1,017	1,052	0,0001
Mann	424	0,449	0,294	0,658	0,0002
Gewicht	424	0,961	0,946	0,977	$< 0,0001$
BMI	424	0,933	0,886	0,983	0,01
BSA	424	0,048	0,015	0,154	$< 0,0001$
6MWT	228	0,998	0,995	1,000	0,035
NYHA 2 zu 4	103	0,389	0,154	0,983	0,046
Kreatinin	423	2,019	1,073	3,800	0,029
Hst	348	1,012	1,001	1,024	0,036

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
pro BNP	223	1,000●	1,000●	1,000●	0,019
FEV ₁	327	0,502	0,356	0,708	< 0,0001
VC	307	0,628	0,484	0,816	0,001
PAPm	417	1,035	1,016	1,054	0,0003
PVR	411	1,001	1,001	1,002	< 0,0001
HZV	395	0,579	0,462	0,727	< 0,0001
HI	395	0,452	0,291	0,701	0,0004

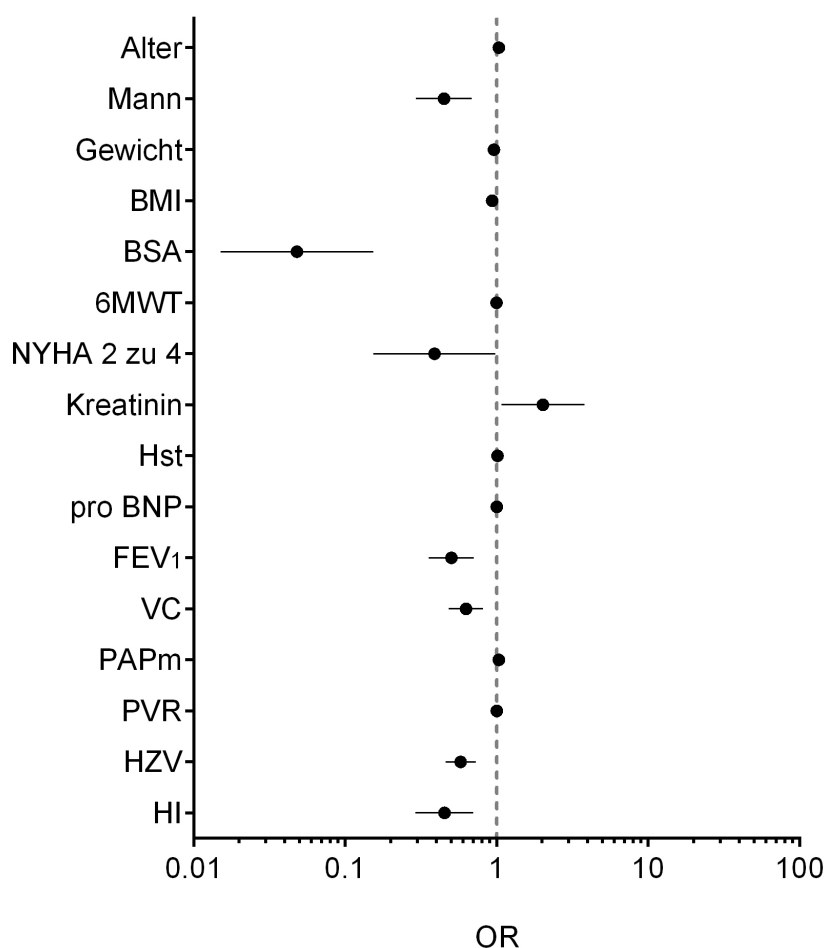


Abbildung 38: Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines $PVR_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$

Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI, BSA: Das Alter, das Geschlecht, das Gewicht, der BMI und die BSA wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Für ältere Patienten zeigte sich bei einer OR von 1,034 ein erhöhtes Risiko bezüglich eines $PVR_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$. War der Patient männlich hatte er bei einer OR von 0,449 ein geringeres Risiko. Ein großes

Gewicht, ein großer BMI und eine große BSA gingen bei ORs < 1 mit einem geringeren Risiko einher.

6MWT: Der 6MWT wurde bei einem p-Wert von 0,035 signifikant getestet und zeigte für längere Gehstrecken bei einer OR von 0,998 ein geringeres Risiko bezüglich eines $\text{PVR}_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$.

NYHA: Das NYHA Stadium 2 in Bezug auf das NYHA Stadium 4 wurde bei einem p-Wert von 0,046 signifikant getestet und zeigte bei einer OR von 0,389 ein geringeres Risiko bezüglich eines $\text{PVR}_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$.

Kreatinin, Hst: Das Kreatinin und der Hst wurden bei p-Werten von 0,029 und 0,036 signifikant getestet und wiesen bei ORs von 2,019 und 1,012 auf ein gesteigertes Risiko bezüglich eines $\text{PVR}_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ hin.

pro BNP: Der pro BNP wurde bei einem p-Wert von 0,019 signifikant getestet und zeigte bei einer OR > 1 ein gesteigertes Risiko bezüglich eines $\text{PVR}_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$.

FEV₁, VC: Die FEV₁ und die VC wurden bei p-Werten von $< 0,0001$ und 0,001 signifikant getestet und wiesen bei ORs von 0,502 und 0,628 auf ein geringeres Risiko bezüglich eines $\text{PVR}_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ hin.

PAPm, PVR, HZV, HI: Der PAPm, der PVR, das HZV und der HI wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Ein hoher PAPm und ein großer PVR zeigten bei ORs von 1,035 und 1,001 ein gesteigertes Risiko bezüglich eines $\text{PVR}_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$. Ein großes HZV und ein hoher HI wiesen bei ORs von 0,879 und 0,452 auf ein geringeres Risiko hin.

4.9.8 Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines $PVR_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$

Tabelle 39: Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $PVR_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
CPB	422	1,011	1,003	1,018	0,009
Extraktion	424	0,867	0,815	0,923	< 0,0001
PAPm _(24h)	424	1,206	1,155	1,259	< 0,0001
PVR _(24h)	423	1,017	1,014	1,020	< 0,0001
HZV _(24h)	423	0,433	0,351	0,534	< 0,0001
HI _(24h)	423	0,248	0,167	0,368	< 0,0001

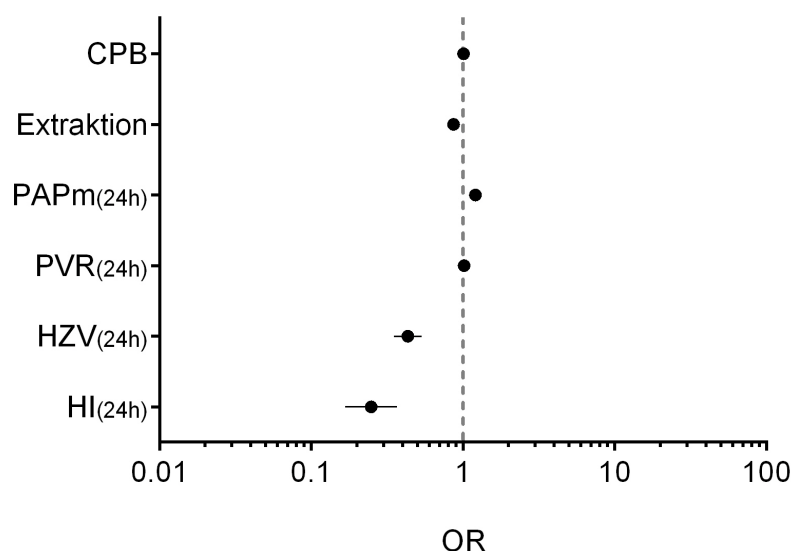


Abbildung 39: Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines $PVR_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$

CPB: Der CPB wurde bei einem p-Wert von 0,009 signifikant getestet und zeigte für längere Zeiten bei einer OR von 1,011 ein gesteigertes Risiko bezüglich eines $PVR_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$.

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten wurde bei einem p-Wert von < 0,0001 signifikant getestet. Je mehr Segmente desobliteriert wurden, desto geringer, bei einer OR von 0,867, war das Risiko bezüglich eines $PVR_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$.

PAPm_(24h), PVR_(24h), HZV_(24h), HI_(24h): Der PAPm, der PVR, das HZV und der HI 24 h postop. wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Ein hoher PAPm_(24h) und ein großer PVR_(24h) zeigten bei ORs von 1,206 und 1,017 ein gesteigertes Risiko bezüglich eines PVR_(48h) $> 300 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$. Ein großes HZV_(24h) und ein hoher HI_(24h) wiesen bei ORs von 0,433 und 0,248 auf ein geringeres Risiko hin.

4.10 Prädiktoren bezüglich schlechter Langzeitergebnisse

4.10.1 Präop. Prädiktoren bezüglich eines 6MWT_(FUP) $< 450 \text{ m}$

Tabelle 40: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines 6MWT_(FUP) $< 450 \text{ m}$

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
Alter	173	1,049	1,021	1,078	0,001
Mann	173	0,486	0,263	0,898	0,021
6MWT	111	0,990	0,956	0,994	$< 0,0001$
Rauchen	173	0,400	0,203	0,785	0,008
zus. H-VE	173	2,080	1,108	3,903	0,023
Thrombophilie	173	0,404	0,173	0,946	0,037
FEV ₁	136	0,261	0,149	4,79	$< 0,0001$
VC	127	0,395	0,252	0,618	$< 0,0001$

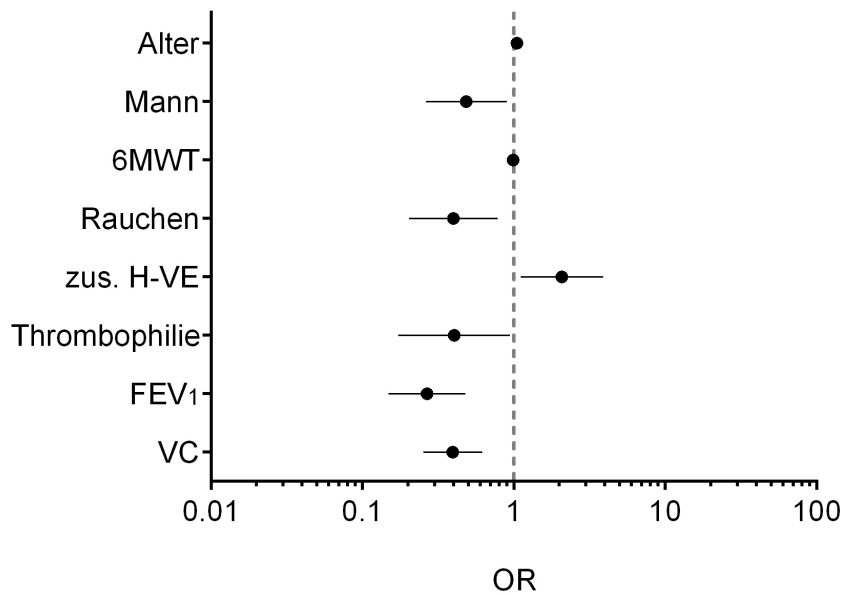


Abbildung 40: Koeffizientenplot präöp. Prädiktoren bezüglich eines $6MWT_{(FUP)} < 450$ m

Alter, Geschlecht: Das Alter und das Geschlecht wurden bei p-Werten von 0,001 und 0,021 signifikant getestet. Für ältere Patienten zeigte sich bei einer OR von 1,049 ein erhöhtes Risiko bezüglich eines $6MWT_{(FUP)} < 450$ m. Für Männer deutete eine OR von 0,486 auf ein geringeres Risiko hin.

6MWT: Der 6MWT wurde bei einem p-Wert von $< 0,0001$ signifikant getestet und zeigte für längere Gehstrecken bei einer OR von 0,990 ein geringeres Risiko bezüglich eines $6MWT_{(FUP)} < 450$ m.

Rauchen, zus. H-VE: Eine Raucheranamnese und zus. H-VE wurden bei p-Werten von 0,008 und 0,023 signifikant getestet. Eine Raucheranamnese deutete bei einer OR von 0,400 auf ein geringeres Risiko bezüglich eines $6MWT_{(FUP)} < 450$ m hin. Eine zus. H-VE zeigte bei einer OR von 2,080 ein größeres Risiko.

Thrombophilie: Die Thrombophilie wurde bei einem p-Wert von 0,037 signifikant getestet und wies bei einer OR von 0,404 auf ein geringeres Risiko bezüglich eines $6MWT_{(FUP)} < 450$ m hin.

FEV₁, VC: Die FEV₁ und die VC wurden bei p-Werten von $> 0,0001$ signifikant getestet und zeigten bei ORs von 0,261 und 0,395 ein geringeres Risiko bezüglich eines 6MWT_(FUP) < 450 m.

4.10.2 Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines 6MWT_(FUP) < 450 m

Tabelle 41: Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines 6MWT_(FUP) < 450 m

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
PAPm _(24h)	172	1,064	1,009	1,123	0,023

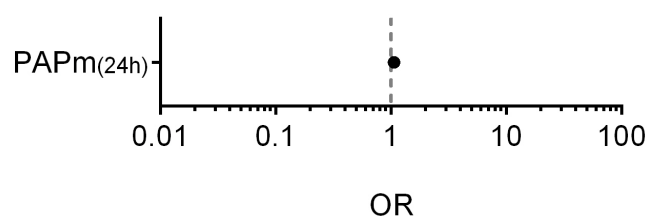


Abbildung 41: Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines 6MWT_(FUP) < 450 m

PAPm_(24h): Der PAPm 24 h postop. wurde bei einem p-Wert von 0,023 signifikant getestet und zeigte bei einer OR von 1,064 für höhere Werte ein gesteigertes Risiko bezüglich eines 6MWT_(FUP) < 450 m.

4.10.3 Präop. Prädiktoren bezüglich eines NYHA_(FUP) > 2

Tabelle 42: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines NYHA_(FUP) > 2

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
6MWT	195	0,997	0,994	1,000	0,028
FEV ₁	269	0,535	0,336	0,852	0,008
VC	256	0,675	0,467	0,975	0,036

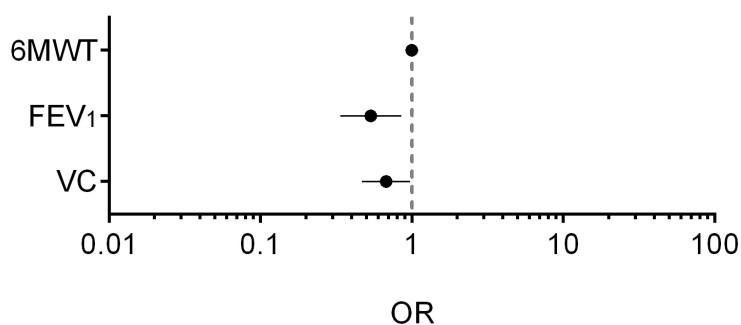


Abbildung 42: Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines $\text{NYHA}_{(FUP)} > 2$

6MWT: Der 6MWT wurde bei einem p-Wert von 0,028 signifikant getestet und zeigte bei einer OR von 0,997 ein geringeres Risiko bezüglich eines $\text{NYHA}_{(FUP)} > 2$.

FEV₁, VC: Die FEV₁ und die VC wurden bei p-Werten von 0,008 und 0,036 signifikant getestet und wiesen bei ORs von 0,535 und 0,675 auf ein geringeres Risiko bezüglich eines $\text{NYHA}_{(FUP)} > 2$ hin.

4.10.4 Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines $\text{NYHA}_{(FUP)} > 2$

Tabelle 43: Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $\text{NYHA}_{(FUP)} > 2$

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
Extraktion	337	0,835	0,768	0,909	< 0,0001
PAPm _(24h)	336	1,121	1,065	1,180	< 0,0001
PAPm _(48h)	335	1,084	1,033	1,138	0,001
PVR _(24h)	291	1,003	1,001	1,005	0,004
PVR _(48h)	292	1,003	1,000	1,005	0,025
HZV _(24h)	320	0,768	0,612	0,964	0,023
HI _(24h)	320	0,584	0,363	0,941	0,027
Komplikationen	333	1,942	1,052	3,586	0,034

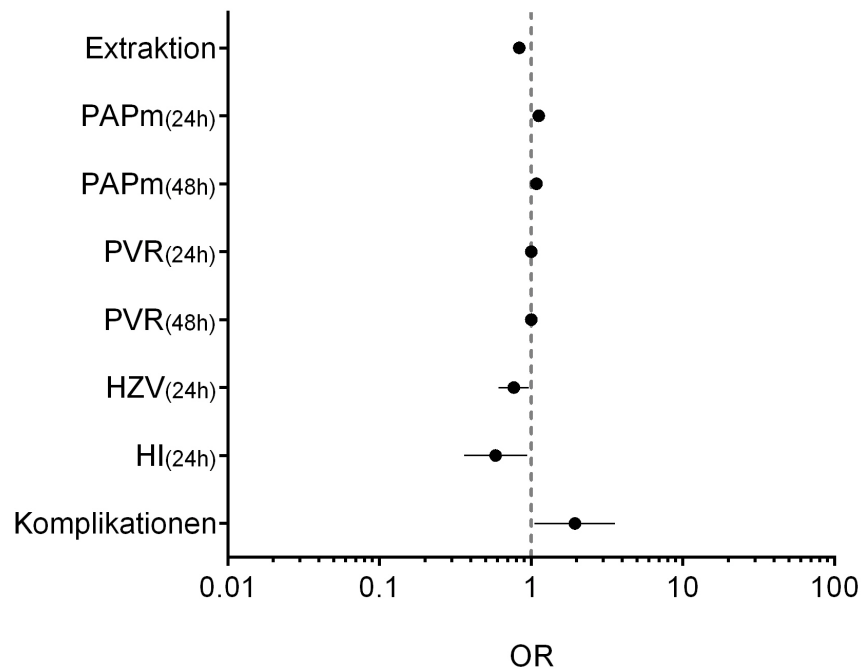


Abbildung 43: Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines $\text{NYHA}_{(FUP)} > 2$

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten wurde bei einem p-Wert von $< 0,0001$ signifikant getestet. Je mehr Segmente desobliteriert wurden, desto geringer, bei einer OR von 0,835, war das Risiko bezüglich eines $\text{NYHA}_{(FUP)} > 2$.

PAPm_{(24h)(48h)}, PVR_{(24h)(48h)}, HZV_(24h), HI_(24h): Der PAPm und der PVR 24 h und 48 h postop. und das HZV sowie der HI 24 h postop. wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Hohe PAPm_{(24h)(48h)} und große PVR_{(24h)(48h)} zeigten bei ORs > 1 ein erhöhtes Risiko bezüglich eines $\text{NYHA}_{(FUP)} > 2$. Ein großes HZV_(24h) und ein hoher HI_(24h) wiesen bei ORs von 0,768 und 0,584 auf ein geringeres Risiko hin.

Komplikationen: Komplikationen wurden bei einem p-Wert von 0,034 signifikant getestet und zeigten bei einer OR von 1,942 ein gesteigertes Risiko bezüglich eines $\text{NYHA}_{(FUP)} > 2$.

4.10.5 Präop. Prädiktoren bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35 \text{ mmHg}$

Tabelle 44: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $RVSP_{(FUP)} > 35 \text{ mmHg}$

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
Alter	308	1,034	1,015	1,053	0,0004
BSA	308	0,238	0,073	0,775	0,017
rez. LE	308	1,737	1,057	2,853	0,029
ALAT	305	0,983	0,970	0,996	0,009
γ GT	267	1,002	1,000	1,005	0,039
ChE	251	0,868	0,763	0,987	0,030
FEV ₁	244	0,494	0,344	0,710	0,0001
VC	232	0,580	0,433	0,777	0,0003

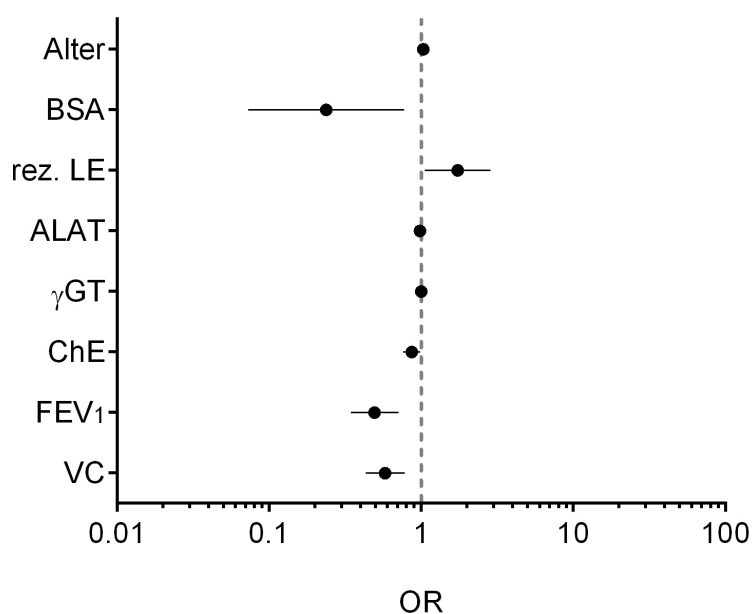


Abbildung 44: Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35 \text{ mmHg}$

Alter, BSA: Das Alter und die BSA wurden bei p-Werten von 0,0004 und 0,017 signifikant getestet. Für ältere Patienten zeigte sich bei einer OR von 1,034 ein größeres Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35 \text{ mmHg}$. Die BSA wies für größere Werte bei einer OR von 0,238 auf ein geringeres Risiko hin.

rez. LE: Die rez. LE wurde bei einem p-Wert von 0,029 signifikant getestet und zeigte bei einer OR von 1,737 ein gesteigertes Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg.

ALAT, γ GT, ChE: Die ALAT, der γ GT und die ChE wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Die ALAT und die ChE zeigten für größere Werte bei ORs von 0,983 und 0,868 ein geringeres Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg. Der γ GT wies für größere Werte bei einer OR von 1,002 auf ein größeres Risiko hin.

FEV₁, VC: Die FEV₁ und die VC wurden bei p-Werten von 0,0001 und 0,0003 signifikant getestet und zeigten für größere Werte bei ORs von 0,494 und 0,580 ein geringeres Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg.

4.10.6 Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg

Tabelle 45: Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
Extraktion	306	0,849	0,789	0,914	$< 0,0001$
Intubationszeit	301	1,013	1,001	1,025	0,035
PAPm _(24h)	305	1,199	1,139	1,261	$< 0,0001$
PAPm _(48h)	305	1,188	1,129	1,250	$< 0,0001$
PVR _(24h)	269	1,005	1,003	1,007	$< 0,0001$
PVR _(48h)	270	1,005	1,003	1,008	$< 0,0001$
HZV _(24h)	294	0,818	0,693	0,965	0,017

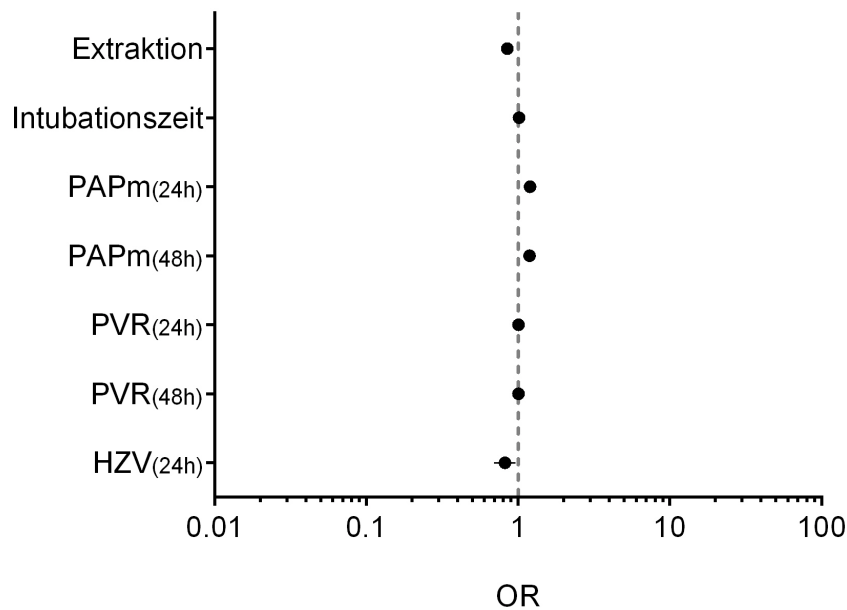


Abbildung 45: Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten wurde bei einem p-Wert von $< 0,0001$ signifikant getestet. Je mehr Segmente desobliteriert wurden, desto geringer, bei einer OR von 0,849, war das Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg.

Intubationszeit: Die Intubationszeit wurde bei einem p-Wert von 0,035 signifikant getestet und zeigte für längere Zeiten bei einer OR von 1,013 ein gesteigertes Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg.

PAPm_{(24h)(48h)}, PVR_{(24h)(48h)}, HZV_(24h): Der PAPm und der PVR 24 h und 48 h postop. und das HZV 24 h postop. wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Bei hohen PAPm_{(24h)(48h)} und großen PVR_{(24h)(48h)} zeigte sich bei ORs > 1 ein gesteigertes Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg. Ein großes HZV_(24h) wies bei einer OR von 0,818 auf ein geringeres Risiko hin.

4.10.7 Präop. Prädiktoren bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg

Tabelle 46: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
Alter	308	1,023	1,001	1,045	0,043
γ GT	267	1,002	1,000	1,004	0,049
FEV ₁	244	0,513	0,328	0,801	0,003
VC	232	0,621	0,436	0,883	0,008
PVR	295	1,001	1,000	1,001	0,039

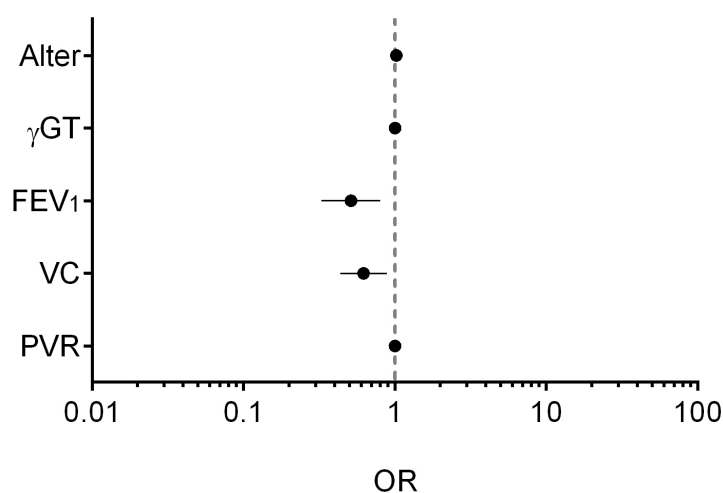


Abbildung 46: Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg

Alter: Das Alter wurde bei einem p-Wert von 0,043 signifikant getestet. Für ältere Patienten zeigte sich bei einer OR von 1,023 ein gesteigertes Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg.

γ GT: Der γ GT wurde bei einem p-Wert von 0,049 signifikant getestet und wies bei einer OR von 1,002 für größere Werte auf ein gesteigertes Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg hin.

FEV₁, VC: Die FEV₁ und die VC wurden bei p-Werten von 0,003 und 0,008 signifikant getestet und zeigten für größere Werte bei ORs von 0,513 und 0,621 ein geringeres Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg.

PVR: Der PVR wurde bei einem p-Wert von 0,039 signifikant getestet und wies bei einer OR von 1,001 für größere Werte auf ein gesteigertes Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg hin.

4.10.8 Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg

Tabelle 47: Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
OP Zeit	294	1,011	1,003	1,019	0,007
Extraktion	306	0,828	0,764	0,898	< 0,0001
zus. Eingr.	308	2,098	1,083	4,064	0,028
PAPm _(24h)	305	1,235	1,163	1,312	< 0,0001
PAPm _(48h)	305	1,187	1,125	1,252	< 0,0001
PVR _(24h)	269	1,007	1,005	1,01	< 0,0001
PVR _(48h)	270	1,007	1,004	1,009	< 0,0001
HZV _(24h)	294	0,814	0,664	0,997	0,046

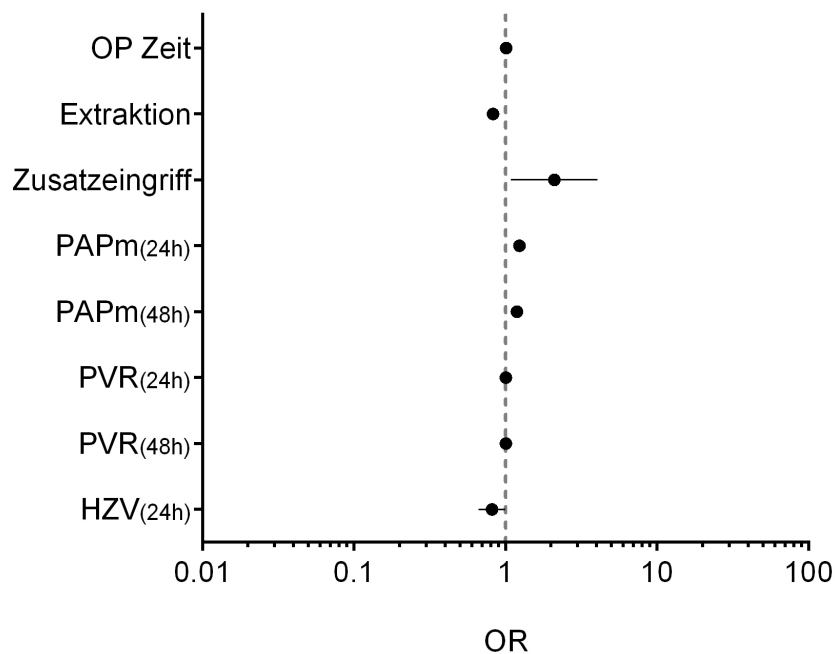


Abbildung 47: Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg

OP Zeit: Die OP Zeit wurde bei einem p-Wert von 0,007 signifikant getestet und zeigte für lange OP Zeiten bei einer OR von 1,011 ein größeres Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg.

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten wurde bei einem p-Wert von $< 0,0001$ signifikant getestet. Je mehr Segmente desobliteriert wurden, desto geringer, bei einer OR von 0,828, war das Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg.

zus. Eingr.: Ein zus. Eingr. wurde bei einem p-Wert von 0,028 signifikant getestet und zeigte bei einer OR von 2,098 ein gesteigertes Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg.

PAPm_{(24h)(48h)}, PVR_{(24h)(48h)}, HZV_(24h): Der PAPm und der PVR 24 h und 48 h postop. und der HZV 24 h postop. wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Für hohe PAPm_{(24h)(48h)} und große PVR_{(24h)(48h)} zeigte sich bei ORs > 1 ein gesteigertes Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg. Ein großes HZV_(24h) wies bei einer OR von 0,814 auf ein geringeres Risiko hin.

4.10.9 Präop. Prädiktoren bezüglich eines pro $BNP_{(FUP)} > 1200$ pg/ml

Tabelle 48: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines pro $BNP_{(FUP)} > 1200$ pg/ml

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
HLP	182	3,091	1,241	7,699	0,015

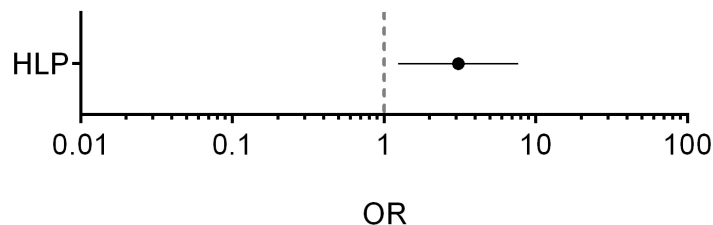


Abbildung 48: Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines pro $BNP_{(FUP)} > 1200$ pg/ml

HLP: Die HLP wurde bei einem p-Wert von 0,015 signifikant getestet und zeigte für große Werte bei einer OR von 3,091 ein gesteigertes Risiko bezüglich eines pro $BNP_{(FUP)} > 1200$ pg/ml.

4.10.10 Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines pro $\text{BNP}_{(FUP)} > 1200 \text{ pg/ml}$

Tabelle 49: Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines pro $\text{BNP}_{(FUP)} > 1200 \text{ pg/ml}$

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
HCA	178	0,944	0,902	0,987	0,012
Extraktion	181	0,891	0,794	0,999	0,049
PAPm _(24h)	181	1,188	1,088	1,296	0,0001
PAPm _(48h)	181	1,129	1,053	1,210	0,001
PVR _(24h)	161	1,005	1,002	1,008	0,004
PVR _(48h)	162	1,005	1,002	1,009	0,003

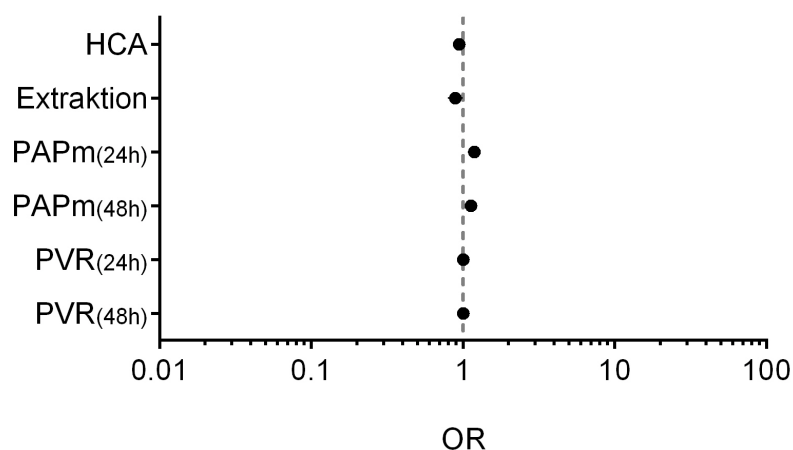


Abbildung 49: Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines pro $\text{BNP}_{(FUP)} > 1200 \text{ pg/ml}$

HCA: Der HCA wurde bei einem p-Wert von 0,012 signifikant getestet und zeigte für längere Zeiten bei einer OR von 0,944 ein geringeres Risiko bezüglich eines pro $\text{BNP}_{(FUP)} > 1200 \text{ pg/ml}$.

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten wurde bei einem p-Wert von 0,049 signifikant getestet. Je mehr Segmente desobliteriert wurden, desto geringer, bei einer OR von 0,891 war das Risiko bezüglich eines pro $\text{BNP}_{(FUP)} > 1200 \text{ pg/ml}$.

PAPm_{(24h)(48h)}, PVR_{(24h)(48h)}: Der PAPm und der PVR 24 h und 48 h postop. wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Hohe PAPm_{(24h)(48h)} und große PVR_{(24h)(48h)} zeigten bei ORs von > 1 ein gesteigertes Risiko bezüglich eines pro BNP_(FUP) > 1200 pg/ml.

4.10.11 Präop. Prädiktoren bezüglich eines pro BNP_(FUP) > 1799 pg/ml

Tabelle 50: Präop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines pro BNP_(FUP) > 1799 pg/ml

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
pO ₂	110	1,076	1,004	1,154	0,038

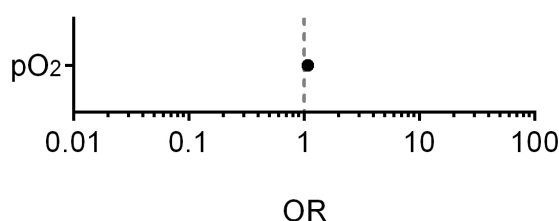


Abbildung 50: Koeffizientenplot präop. Prädiktoren bezüglich eines pro BNP_(FUP) > 1799 pg/ml

pO₂: Der pO₂ wurde bei einem p-Wert von 0,038 signifikant getestet und zeigte für größere Werte bei einer OR von 1,076 ein größeres Risiko bezüglich eines pro BNP_(FUP) > 1799 pg/ml.

4.10.12 Peri- und postop. Prädiktoren bezüglich eines pro BNP_(FUP) > 1799 pg/ml

Tabelle 51: Peri- & postop. Prädiktoren und deren Tendenzen bzgl. eines pro BNP_(FUP) > 1799 pg/ml

Prädiktor	n	OR	u. CI	o. CI	p
HCA	178	0,943	0,893	0,997	0,038
PAPm _(24h)	181	1,153	1,040	1,279	0,007
PAPm _(48h)	181	1,121	1,030	1,221	0,009
PVR _(24h)	161	1,005	1,000	1,009	0,029
PVR _(48h)	162	1,004	1,000	1,009	0,042

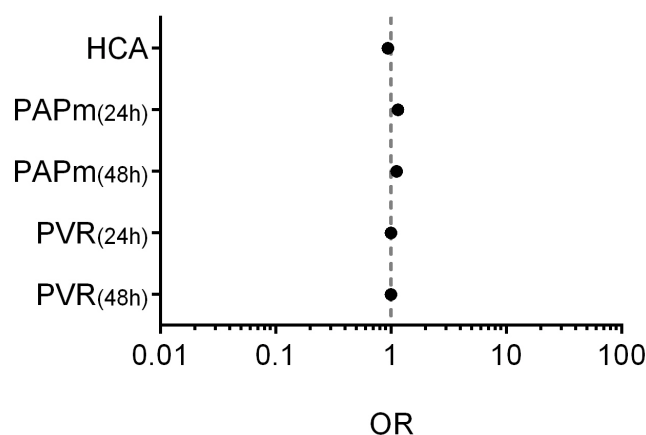


Abbildung 51: Koeffizientenplot peri- und präop. Prädiktoren bezüglich eines pro $\text{BNP}_{(FUP)} > 1799 \text{ pg/ml}$

HCA: Der HCA wurde bei einem p-Wert von 0,038 signifikant getestet und zeigte für längere Zeiten bei einer OR von 0,943 ein geringeres Risiko bezüglich eines pro $\text{BNP}_{(FUP)} > 1799 \text{ pg/ml}$.

PAPm_{(24h)(48h)}, PVR_{(24h)(48h)}: Der PAPm und der PVR 24 und 48 h postop. wurden bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Hohe PAPm_{(24h)(48h)} und große PVR_{(24h)(48h)} zeigten bei ORs > 1 ein gesteigertes Risiko bezüglich eines pro $\text{BNP}_{(FUP)} > 1799 \text{ pg/ml}$.

4.11 Lernkurve des Operators

4.11.1 Präop. Patientenvariablen

Tabelle 52: Präop. Variablen bezüglich der Lernkurve des Operators ($\ddagger n = 257$ $\dagger n = 165$)

Variable	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	p
Alter (y)	56,0 \pm 13,8	57,7 \pm 13,9	58,7 \pm 14,2	0,024
Mann, n (%)	87 (52,4)	99 (59,6)	88 (52,7)	0,980
art. Hypert., n (%)	32 (19,4) \ddagger	70 (42,2)	59 (35,3)	0,002
DM, n (%)	12 (7,3) \ddagger	18 (10,8)	12 (7,2)	0,970
HLP, n (%)	29 (17,5)	53 (31,9)	28 (16,8)	0,870
NI, n (%)	10 (6,0)	14 (8,4)	6 (3,6)	0,350
Thrombophilie, n (%)	22 (13,3) \ddagger	28 (16,9)	26 (15,6)	0,570

Variable	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	p
rez. LE, n (%)	85 (51,2)	53 (31,9)	41 (24,6)	< 0,0001
Raucher, n (%)	39 (23,6) †	56 (33,7)	45 (27,0)	0,510
6MWT (m) ‡	332,4 ± 132,6	343,8 ± 127,4	356,6 ± 123,8	0,200
NYHA ≥ 3, n (%)	157 (94,6)	147 (88,6)	144 (86,2)	0,012
med. Vorb., n (%)	10 (6,0)	84 (50,6)	80 (47,9)	< 0,0001

Über die drei Subkohorten zeigte sich bei Operation ein signifikant ($p = 0,024$) älteres Patientenkollektiv. Eine rez. LE wurden über die drei Subkohorten signifikant ($p < 0,0001$) seltener beobachtet. Der Gehstrecke des 6MWT nahm über die drei Subkohorten leicht zu, war jedoch nicht signifikant ($p = 0,200$). Die Anzahl der Patienten mit einem NYHA ≥ 3 zeigte sich über die drei Subkohorten signifikant ($p = 0,012$) rückläufig. Ab der zweiten Subkohorte wurden die Patienten präop. häufiger medikamentös vorbehandelt ($p < 0,0001$).

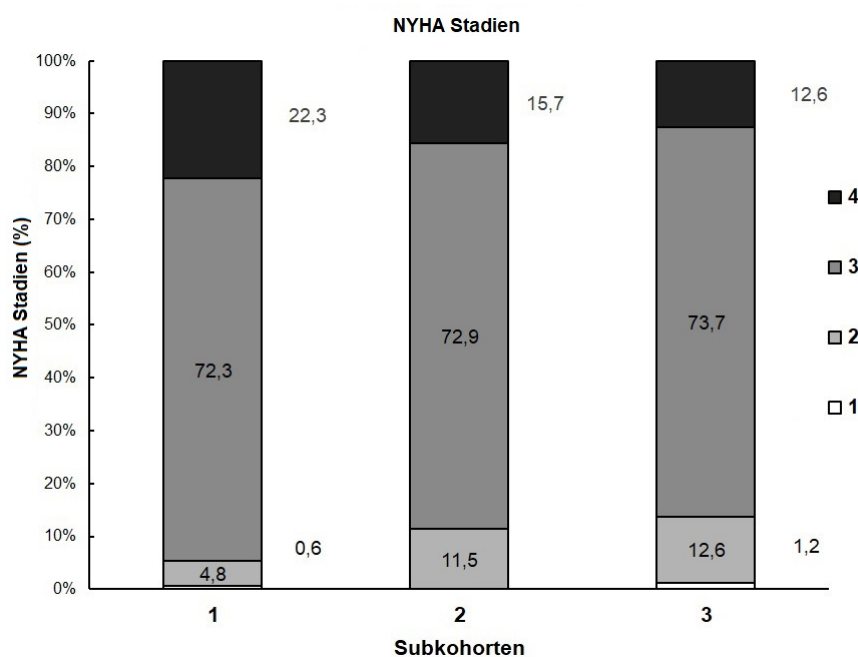


Abbildung 52: Gestapelte Balkendiagramme der präop. NYHA Stadien bezüglich der Lernkurve des Operators

NYHA Die Grafik zeigt den Verlauf der präop. NYHA Stadien über die drei Subkohorten. Der prozentuale Anteil an den NYHA Stadien ≥ 3 nahm im Verlauf ab (94,6 %, 88,6 % und 86,3 %).

4.11.2 Periop. Patientenvariablen

Tabelle 53: Perioperative Variablen bezüglich der Lernkurve des Operators

Variable	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	p
OP Zeit (min)	213,5 ± 37,0	206,8 ± 41,2	201,2 ± 35,1	0,0011
CPB (min)	132,6 ± 23,8	127,4 ± 30,7	122,5 ± 24,5	0,00015
AXC (min)	69,1 ± 16,4	59,3 ± 17,1	57,3 ± 18,6	< 0,0001
HCA (min)	44,1 ± 21,2	26,4 ± 10,5	23,7 ± 12,9	< 0,0001
Extraktion links, n	4,9 ± 2,4	5,6 ± 2,1	5,1 ± 2,3	0,380
Extraktion rechts, n	7,2 ± 2,3	7,9 ± 1,9	8,0 ± 1,8	0,0032
Extraktion gesamt, n	12,0 ± 3,9	13,5 ± 2,9	13,0 ± 3,5	0,014
zus. Eingr., n (%)	29 (17,5)	31 (18,7)	24 (14,4)	0,450
CABG, n (%)	15 (9,0)	20 (12,1)	16 (9,6)	0,870
AKR / AKE, n (%)	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (1,8)	0,320
MKR, n (%)	0 (0)	2 (1,2)	2 (1,2)	0,220
TKR, n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)	4 (2,4)	0,130
Herzklap. OP ges., n (%)	2 (1,2)	3 (1,8)	9 (5,4)	0,021
PFO / ASD Verschluss, n (%)	12 (7,2)	9 (5,4)	1 (0,6)	0,0032

Die HCA Zeit nahm über die drei Subkohorten signifikant ($p < 0,0001$) von $44,1 \pm 21,2$ min auf $26,4 \pm 10,5$ min und letztlich $23,7 \pm 12,9$ min ab. Die Operationszeit, die CPB und auch die AXC Zeit zeigten den selben signifikanten Trend ($p = 0,011$, $p = 0,00015$ und $p < 0,0001$). Die Anzahl an desobliterierten Segmenten nahm über die drei Subkohorten bezüglich der rechtsseitig ($p = 0,0032$) und der gesamt desobliterierten Segmenten ($p = 0,014$) zu. Die Tabelle schlüsselt ebenfalls zusätzliche Herzeingriffe auf. Die Anzahl dieser zeigte jedoch über die drei Subkohorten keinen relevanten Unterschied ($p = 0,45$).

4.11.3 Postop. Patientenvariablen

Tabelle 54: Postop. Variablen bezüglich der Lernkurve des Operators

Variable	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	p
Intubationszeit, n	54,4 ± 105,1	15,5 ± 8,9	14,5 ± 7,2	< 0,0001

Variable	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	p
Intubationszeit > 48 h, n (%)	45 (27,1)	2 (1,2)	1 (0,6)	< 0,0001
Re-OP bei Nachblutung, n (%)	4 (2,8)	1 (0,66)	13 (8,0)	0,015
postop. Arrhythmie, n (%)	20 (13,9)	22 (14,6)	11 (6,8)	0,047
Nierenersatztherapie, n (%)	0 (0)	2 (1,3)	12 (7,4)	0,0001
Mediastinitis, n (%)	2 (1,4)	0 (0)	1 (0,62)	0,430
Pneumonie, n (%)	5 (3,5)	4 (2,7)	17 (10,5)	0,0067
Schlaganfall, n (%)	2 (1,4)	1 (0,66)	1 (0,6)	0,480
HOPS, n (%)	9 (6,3)	10 (6,6)	6 (3,7)	0,320
Weitere, n (%)	7 (4,9)	5 (3,3)	7 (4,3)	0,830

Die postop. Intubationszeit nahm über die drei Subkohorten signifikant ab ($p < 0,0001$). Die Tabelle schlüsselt zudem die Entität an postop. Komplikationen auf. In den späteren Gruppen zeigten sich öfter Nachblutungen ($p = 0,0015$), ein Anstieg an Pneumonien ($p = 0,0067$) und öfter die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie ($p = 0,0001$).

4.11.4 PAPm & PAPm_(48h)

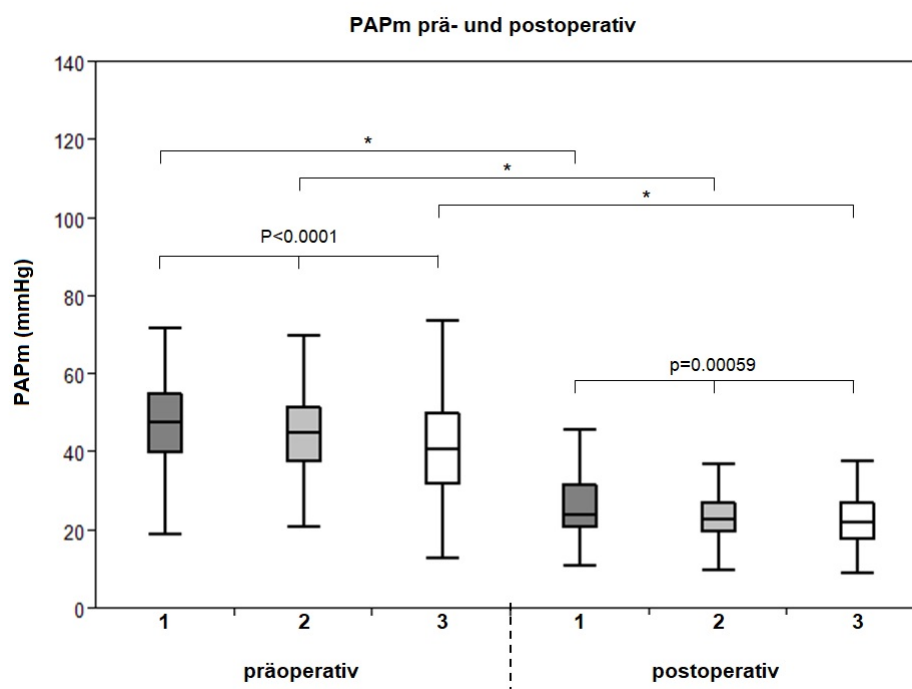


Abbildung 53: Gruppierte Boxplots der PAPm prä- und postop. bezüglich der Lernkurve des Operateurs (* = $p < 0,0001$)

Die Boxplot Grafik zeigt den Vergleich zwischen prä- und postop. PAPm der drei Subkohorten. Der präop. PAPm lag in der ersten, zweiten und dritten Kohorte bei $47,2 \pm 11,4$ mmHg, $45,6 \pm 10,9$ mmHg und $41,7 \pm 13,4$ mmHg und zeigte hierbei über den Verlauf signifikant ($p < 0,0001$) geringere Werte. Ebenfalls signifikant geringere Werte ($p = 0,0006$) des postop. PAPm von $25,21 \pm 8,68$ mmHg, $22,62 \pm 5,75$ mmHg und $22,89 \pm 6,50$ mmHg wurden beobachtet. Im Vergleich der prä- und postop. Druckwerte der einzelnen Subkohorten zeigten sich hochsignifikante ($p < 0,0001$) Verbesserungen.

4.11.5 res. pH

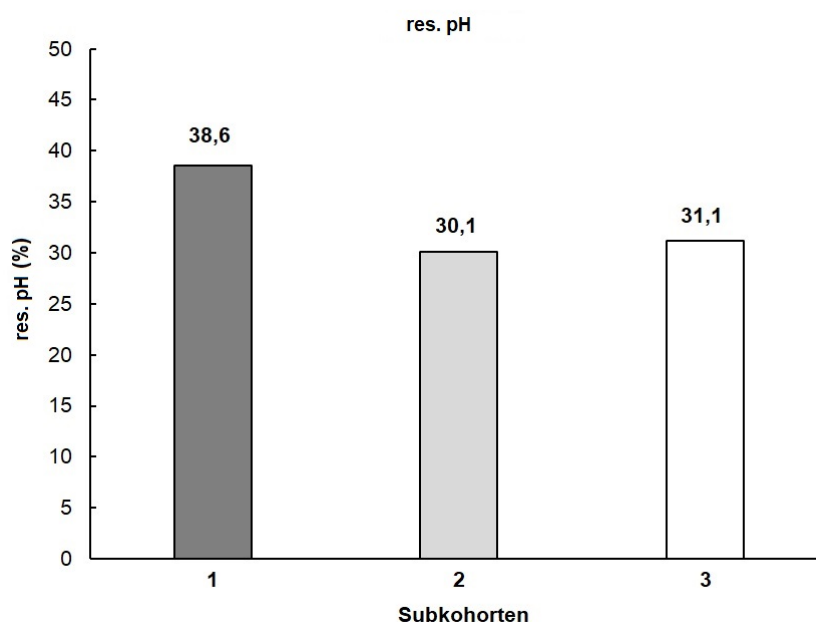


Abbildung 54: Balkendiagramm der res. pH bezüglich der Lernkurve des Operators

Zunächst wurde ein $\text{PAPm}_{(48h)} \geq 25$ mmHg als res. pH definiert. Über die gesamte Kohorte ließ sich eine Inzidenz der res. pH von 33,3 %, was 166 der 499 Patienten entspricht, bestimmen. Die drei Subkohorten zeigten individuelle Inzidenzraten von 38,6 %, 30,1 % und 31,1 % wobei kein signifikanter Unterschied ($p = 0,15$) ermittelt werden konnte.

4.11.6 PVR & PVR_(48h)

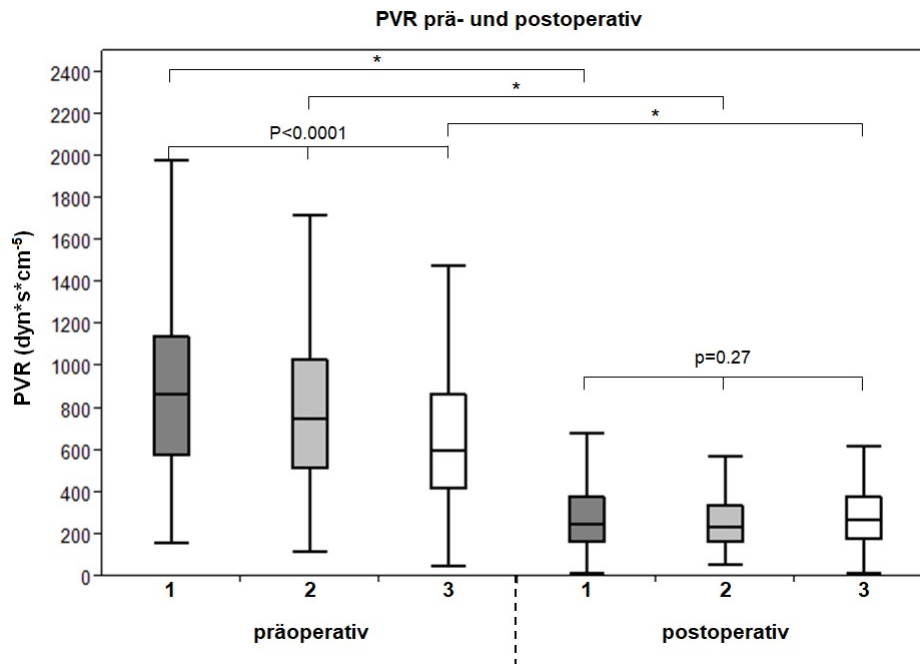


Abbildung 55: Gruppierte Boxplots der PVR prä- und postop. bezüglich der Lernkurve des Operateurs (* = $p < 0,0001$)

Die Boxplotgrafik zeigt den Vergleich zwischen prä- und postop. PVR Werten der drei Subkohorten. Der PVR lag präop. bei $906,62 \pm 487,83 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$, $829,23 \pm 424,29 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ und $694,56 \pm 425,13 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$. Hierbei wurde ein signifikanter ($p < 0,0001$) Trend zu geringeren Widerstandswerten beobachtet. Die postop. PVR Werte zeigten bei Widerstandswerten von $277 \pm 202 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$, $238 \pm 115 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ und $267 \pm 151 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ keinen signifikanten ($p = 0,27$) Unterschied. Zwischen prä- und postop. Widerstandswerten der einzelnen Subkohorten wurden hochsignifikante ($p < 0,0001$) Unterschiede ermittelt.

4.11.7 Langzeitüberleben und 30-Tages-Letalität

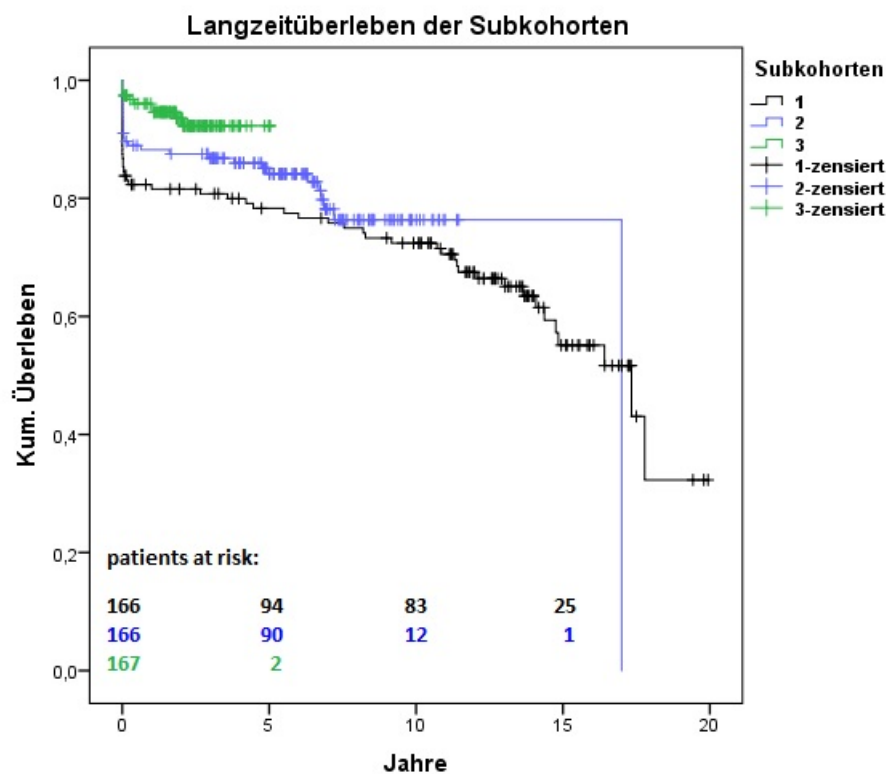


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich der Lernkurve des Operateurs

Die Kaplan-Meier-Kurven der zuvor gebildeten Subkohorten (siehe 3.10.5) zeigt zu Beginn einen deutlichen Rückgang der 30-Tages-Letalität.

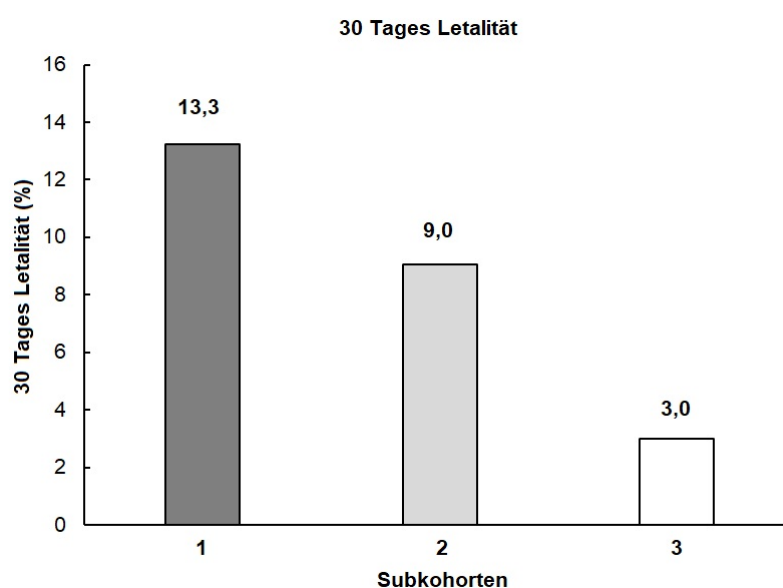


Abbildung 57: Balkendiagramm der 30-Tages-Letalität bezüglich der Lernkurve des Operateurs

Die 30-Tages-Letalität zeigte im Verlauf über die 3 Subkohorten eine signifikante ($p = 0,0007$) Reduktion, welche sich in obigem Balkendiagramm widerspiegelt. Die erste Subkohorte hatte eine Letalität von 13,3 %, was 22 der 166 ersten Patienten entspricht. In der zweiten Subkohorte sank die Letalität bereits auf 9,0 %, was 15 der 166 Patienten dieser Kohorte entspricht. Die geringste Letalität wurde in der letzten Subkohorte mit 3,0 % beobachtet, was 5 der 167 Patienten entspricht.

HCA Bezüglich des Einflusses der HCA Zeit auf die 30-Tages-Letalität wurde zusätzlich mittels ROC-Analyse ein Schwellenwert gesucht, der mit einem signifikant erhöhten Risiko der 30-Tages-Letalität assoziiert ist. Hierzu wurden zwei Subkohorten mit Überlebenden und Verstorbenen betrachtet. Die HCA Zeiten der Subkohorten zeigten einen signifikanten Unterschied ($p = 0,0031$). Der Mittelwert der Subkohorte der Überlebenden lag bei $30,6 \pm 17,4$ min und die der Verstorbenen bei $39,2 \pm 19,1$ min. Der über die ROC-Kurve signifikant ($p = 0,0063$) ermittelte Schwellenwert bezüglich der 30-Tages-Letalität lag bei 32,0 min und zeigte eine Sensitivität von 66,7 % bei einer Spezifität von 64,5 %.

5 Diskussion

5.1 Geschichte der PTE

Allgemein: 1916 beschrieb zunächst HART und 8 Jahre später 1924 MOLLER die Vermutung, dass eine akute LE in eine chronische Form übergehen kann [40]. LJUNGDAHL bestätigte diese Annahme über eine Autopsie und konnte eine chronische Okklusion der Pulmonalarterien nachweisen [121]. Eine Größenzunahme des rechten Ventrikels, als pathophysiologisches Korrelat der durch Obstruktion auftretenden pH, wurde in darauffolgenden Studien beschrieben [14, 17, 68, 129]. Die CTED als Ausnahme des beschriebenen pathophysiologischen Zusammenhangs wurde erst später erwähnt [173]. Ein wichtiger Schritt in der Diagnostik war der Einsatz des Rechtsherzkatheters zur Messung der Hämodynamik von CARROL [30]. Bis zur Durchführung der ersten chirurgischen Behandlung von BLALOCK 1948 [30] war die CTEPH ein rein internistisches Krankheitsbild. Eine erfolgreiche PTE setzt eine gute Diagnostik, eine gewissenhafte Patientenauswahl, eine ausgefeilte chirurgische Technik, eine hohe operative Erfahrung, sowie ein gutes postop. Management voraus [79, 91].

Operationsverfahren: Die erste PTE wurde über eine linksseitige Thorakotomie von BLALOCK durchgeführt [30]. HURWIRRT et al. versuchten es über eine transversale Sternotomie und intermittierenden Kreislaufstillstand, wobei die operierte Patientin nach dem Kreislaufstillstand nicht reanimiert werden konnte [81]. Die Autopsie zeigte diffuse Emboli in den lobulären Arterien, worauf die Notwendigkeit einer effektiven Antikoagulation nach PTE empfohlen wurde. Die erste erfolgreiche PTE wurde von ALLISON et al. 1958 durchgeführt [3]. Nach der Etablierung einer Hypothermie von 29 °C über ein Wasserbad, wurde als Zugang eine transversale Sternotomie gewählt. Nach Inzision der rechten Pulmonalarterie gelang die Thrombektomie nur mit einem starken Gefäßsauger, wobei der Eingriff als sehr „blutig“ beschrieben wurde. Den Einsatz von speziellen Endarteriektomieöffeln erwähnte zunächst SYNDER et al. 1961 [167]. Hierdurch konnten nun auch distale Lungensegmente über einen proximalen Zugang erreicht werden. 1962 wurde von HUFNAGEL et al. der erste Patient operiert, bei dem die gesicherte Diagnose der CTEPH präop. gestellt werden konnte [136]. Sie beschrieben die postop. Reperfusion der zuvor okkludierten Pulmonalarterien und eine Verbesserung der respiratorischen Funktion. Der transsternale Zugang wurde erstmals von MOSER et al. 1965 bei vier Patienten beschrieben [136]. Postop. verstarben zwei der vier Patienten. Die erste PTE

an der Universitätsklinik Kaliforniens in San Diego wurde 1970 von BRAUNWALD unter der Leitung von MOSER über eine rechtsseitige Thorakotomie an der rechten Pulmonalarterie mit dem Einsatz eines CPB durchgeführt [137]. Der Patient entwickelte postop. ein Reperfusionss-ödem überlebte jedoch unter prolongierter Beatmung. CABROL et al. veröffentlichten 1978 eine Studie über 16 Patienten [28]. Bei den ersten zwei wurde eine mediane Sternotomie als Zugang gewählt, wobei beide postop. verstarben. Die restlichen 14 Patienten wurden über eine laterale Thorakotomie operiert. 10 der 14 Patienten hatten zufriedenstellende postop. Ergebnisse. CABROL et al. rieten hiernach von einer medianen Sternotomie ab. 1980 berichteten DAILY et al. über die ersten vier Patienten, die an deren Klinik über eine mediane Sternotomie operiert wurden [41]. Ein Patient verstarb 25 Tage postop. an einem Myokardinfarkt. DOR et al. berichteten 1981 über 12 Patienten, die über eine laterale Thorakotomie operiert wurden [46]. Zwei Patienten verstarben perioperativ und einer im postop. Verlauf. In einem von DAILY et al. 1989 detailliert beschriebenen operativen Vorgehen wurde die mediane Sternotomie letztlich als Operationszugang der Wahl beschrieben, da hierbei ohne die Pleura zu eröffnen beide Pulmonalarterien für die Desobliteration erreicht werden können [42]. Sie standardisierten das operative Vorgehen über 103 Operationen.

Einsatz der CPB und des HCA: CASTLEMAN et al. setzten 1964 erstmalig bei 9 Patienten einen CPB ein [31]. DAILY et al. bedienten sich als erste dem HCA, um ein die retrograde Blutung aus bronchopulmonalen Anastomosen zu verhindern und so bessere Operationsbedingungen zu schaffen [41]. UTLEY et al. berichteten 1982 über 10 Patienten, die ebenfalls mit Hilfe eines HCA operiert wurden [183]. Postop. verstarb hierbei lediglich ein Patient. Sowohl der CPB und der HCA wurden über die Standardisierung des OP Verfahrens fester Bestandteil der PTE [42].

Komplikationen: CHITWOOD et al. berichteten bei 33 % der 85 Patienten ihrer Studie über ein Reperfusionss-ödem [32]. LEVINSON et al. untersuchten 22 Patienten, die ebenfalls postop. ein Reperfusionss-ödem zeigten [117]. Sie fanden heraus, dass 21 Patienten das Reperfusionss-ödem 72 h postop. distal der desobliterierten Segmente entwickelten. JAULT und CABROL identifizierten 1989 letztlich die Rechtsherzinsuffizienz und das Reperfusionss-ödem als häufige und schwere Komplikationen der PTE. Bei 33 Patienten lag die Letalität bei 30 % [92]. AUGER et al. beschrieben 1996 die genannten Komplikationen als Haupttodesursachen [8]. Über ein postop. Delir berichteten WRAGG et al. bei 77 % der 22 Patienten ihrer Studie

[191]. Im Mittel trat es 72 h postop. auf. Prädiktoren konnten nicht gefunden werden, wobei die HCA Zeit eine Assoziation zum Delir zeigte. Von einigen Experten wird eine antegrade Hirnperfusion bei 29 - 32 °C zur Vermeidung eines tiefen HCA favorisiert [123]. Dieser Ansatz bleibt jedoch umstritten, da man vermutet, dass eine nicht ausreichende Hirnprotektion gewährleistet und somit die Vollständigkeit der Endarteriektomie nicht zufriedenstellend erzielt werden kann [157]. In einer Vorläuferstudie konnten nach HCA keine neurokognitiven Defizite festgestellt werden [109]. Der Vergleich zwischen HCA und antegrader Hirnperfusion zeigte letztlich keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Verfahren bezüglich der Lebensqualität und der neurokognitiven Funktion 3 und 12 Monate nach PTE [184].

Entwicklung der 30-Tages-Letalitätsraten: 1983 wurde von HARTZ et al. bei 34 Patienten eine Letalität von 23 % berichtet [69]. 1984 beschrieben CHITWOOD et al. bei über 85 Patienten verschiedener Zentren von 1960 bis 1983 eine Gesamtlealität von 22 % [32]. In einer späteren Studie zeigten DAILY et al. 1990 über 149 Patienten eine Letalitätsrate von 11,4 % [43]. JAMISON et al. berichteten 1993 bei 150 Patienten über eine Letalitätsrate von 8,7 % [89]. AUGER et al. zeigten 1996 eine Verbesserung der Letalitätsraten über 668 Patienten von 17,6 % auf 6,6 % für die letzten 273 Patienten ihrer Studie [8]. Ebenfalls 1996 beschrieben MAYER et al. über 119 Patienten eine Letalitätsrate von 24 % [125]. JAMIESON et al. berichteten 2003 bei 1.500 Patienten über eine Letalitätsrate von 4,4 % [91]. Für die letzten 500 von insgesamt 2.700 operierten Patienten beschrieben MADANI et al. 2012 eine Letalitätsrate von 2,2 % [124]. CANNON et al. gaben 2016 für den ersten Teil ihrer Kohorte eine Letalität von 13,2 % und für den Letzten 2,4 % an [29]. Ebenfalls 2016 berichteten DELCROIX et al. eine Letalität von 4,7 % [44]. 2017 zeigten KORSHOLM et al. eine Letalität von 2,5 % der letzten 80 Patienten ihrer Studie [103]. Die Letalitätsrate der vorliegenden Studie betrug über das gesamte Kollektiv 8,2 %, bezogen auf die letzten 200 Patienten 3 % und auf die letzten 150 Patienten 0,7 %.

Zentren: Die Universitätsklinik Kaliforniens in San Diego ist derzeit das weltweit größte PTE Zentrum mit 2 700 (Stand 2012) durchgeführten Operationen [124]. Heutzutage existieren weltweit mehrere PTE Zentren und in Europa etwa acht nennenswerte. An der Universität des Saarlandes wurden bis Ende 2012 406 Patienten und bis Ende 2014 in über 20 Jahren 499 Patienten, die Grundlage dieser Studie sind, operiert. Seit 2011 wurden demnach pro Jahr circa 50 PTEs durchgeführt.

5.2 Auswahl der erhobenen Variablen für die Prädiktorenanalysen

Die prä-, peri- und postop. Variablen wurden nach Expertise des Operators und nach Auswertung vergleichbarer Studien ausgewählt [9, 22, 29, 35, 44, 85, 103, 124, 126, 140, 176]. Neben den allgemeinen Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und BMI wurden auch mehrere Vorerkrankungen berücksichtigt. In der vorliegenden Studie wurden zusätzlich zahlreiche Laborwerte und die Lungenfunktionswerte ausgewertet. Wichtige diagnostische Variablen der CTEPH/CTED, so das NYHA Stadium, der 6MWT und die Hämodynamik, im Einzelnen der PAPm, der PVR, das HZV und der HI wurden ebenfalls analysiert. Eine Besonderheit stellt die Betrachtung des NYHA Stadiums dar, da in der vorliegenden Studie jeweils der Vergleich der NYHA Stadien 2 und 3 zum NYHA Stadium 4 betrachtet wurde. Das präop. NYHA Stadium 1 wurde in den statistischen Prädiktorenanalysen nicht berücksichtigt, da mit der Anzahl $n = 3$ kein statistisch relevantes Ergebnis über das Gesamtkollektiv zu erwarten wäre. Zudem sind diese 3 präop. evaluierten NYHA 1 Werte aufgrund der sonst präop. funktionell geringen Belastbarkeit anzuzweifeln. Während zum Beispiel die Veröffentlichung aus England nur die peri- und postop. Hämodynamikwerte des PAPm, des PVR und des HI untersucht hat, wurden in der vorliegenden Studie ebenfalls weitere Werte analysiert. Hierzu gehörten unter anderem die Zeit des CPB, des HCA, der AXC, die OP Zeit, die Anzahl an desobliterierten Segmente, die Intubationszeit und Beatmungsdauer.

5.3 Diskussion des Langzeitüberlebens

5.3.1 Langzeitüberleben der gesamten Kohorte

Vergleich mit bestehenden Veröffentlichungen aus England [29] und Dänemark [103]: Die Daten der vorliegenden Studie wurden zur besseren Vergleichbarkeit teilweise zusätzlich neben dem Mittelwert auch als Median angegeben und umgekehrt.

Erhebungszeit und Kohortengröße: Die Erhebungszeiträume der Studien reichen für England von 1997 bis 2002, für Dänemark von 1994 bis 2016 und für die Vorliegende von 1995 bis 2014. Die englische Studie umfasst 880 Patienten, davon 748 (85,0 %) mit Langzeitergebnissen, die Studie aus Dänemark 239, davon 206 (86,2 %) mit Langzeitergebnissen und die vorliegende Studie 499, davon 435 (87,2 %) mit Langzeitergebnissen.

Zeit zwischen OP und Nachuntersuchung: In der Studie aus England beträgt die Zeit zwischen OP und Nachuntersuchung im Mittel $4,3 \pm 3,6$ Jahre. Der Mittelwert der vorliegenden Studie beträgt $5,5 \pm 5,0$ Jahre. Für die Studie aus Dänemark beträgt die Zeit zwischen OP und Nachuntersuchung im Median 4,4 (3,5) Jahre und für die Vorliegende im Median 3,8 (7,4) Jahre. Die Zeiten zwischen OP und Nachuntersuchung unterschieden sich zwischen der Studie aus England und der Vorliegenden im Mittel um 1,2 Jahre und die Studie aus Dänemark zur Vorliegenden im Median um 0,6 Jahre.

Alter und Geschlecht: Das Alter der Patienten aller drei Studien betrug im Mittel zwischen 57 und 60 ± 15 Jahre. Die Studienkohorte aus Dänemark war im Mittel mit 60 Jahren die Älteste. Über alle drei Studien zeigte sich bei 53 bis 55 % eine leichte männliche Prädominanz.

NYHA: Bezüglich der NYHA Stadien zeigte die Studie aus England mit 68 % NYHA 3 und 23 % NYHA 4 im Vergleich zu der Studie aus Dänemark mit 72,4 % NYHA 3 und 20,1 % NYHA 4 und der vorliegenden Studie mit 73,0 % NYHA 3 und 16,8 % NYHA 4 subjektiv das Patientenkollektiv mit der geringsten funktionellen Belastbarkeit. Bei dem Vergleich der NYHA Stadien gilt allerdings zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um subjektiv über die Patientenanamnese ermittelte Werte handelt.

6MWT: Die kürzesten mittleren Gehstrecken erreichte die Patientenkohorte aus England mit 260 ± 126 m, gefolgt von Dänemark mit 348 ± 129 m und letztlich der vorliegenden Studie mit 346 ± 127 m.

PAPm, PVR: Für den PAPm wurden die höchsten mittleren Werte in der Studie aus Dänemark mit $48,4 \pm 10,7$ mmHg im Vergleich zu der Studie aus England mit 47 ± 11 mmHg und zu der vorliegenden Studie mit $44,8 \pm 12,2$ mmHg beschrieben. Dies gilt ebenfalls für den PVR. Die Studie aus Dänemark gab mit $857 \pm 398 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ im Mittel die höchsten Werte an. Im Vergleich zeigte die Studie aus England im Mittel einen PVR von $830 \pm 382 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ und die Vorliegende einen PVR von $813 \pm 454,9 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$.

Fazit: Insgesamt sind sich die drei Patientenkollektive sehr ähnlich und ermöglichen dadurch einen soliden Vergleich der Ergebnisse.

Diskussion: Die Langzeitüberlebensraten 1, 3, 5 und 10 Jahre nach PTE betragen für die Studie aus England 86 %, 84 %, 79 % und 72 % für die Studie aus Dänemark nach 3, 5 und 10 Jahren 84 %, 77 % und 62 %. In der vorliegenden Studie wurden Überlebensraten von 88,4 %, 86,9 %, 84,8 % und 77,7 % 1, 3, 5 und 10 Jahre nach PTE erreicht. Die Langzeitüberlebensraten der vorliegenden Studie zeigen im Vergleich die besten Überlebensraten. Hierbei bleibt zu beachten, dass es sich bei der vorliegenden Studie, nach vorausgehenden Vergleichen der funktionell und invasiven Patientendaten, um ein vermeintlich geringfügig gesünderes Patientenkollektiv handelt. Bezüglich der kürzeren Überlebensraten 1, 3 und 5 Jahre nach PTE existieren noch weitere Studien, die vergleichbare Ergebnisse zeigen [6, 44, 85, 130].

5.3.2 Analyse des Langzeitüberlebens mithilfe der kumulativen Inzidenzen der Todesursachen

Die Kaplan-Meier-Kurve des Langzeitüberlebens (siehe Abbildung 7) berücksichtigt nicht die Entität des Versterbens. Abhilfe hierfür leistet der Graph der kumulativen Inzidenzen (siehe Abbildung 8). Dieser betrachtet die Ursache des Versterbens bezüglich der Todesursache (siehe Tabelle 3). Er reflektiert den Abfall zu Beginn der Kaplan-Meier-Kurve über einen frühen Anstieg der Inzidenzrate innerhalb der Subkohorte der unmittelbaren Folge, beziehungsweise Komplikation der PTE. Im Weiteren zeigt der Graph, dass das Versterben der einzelnen Gruppen abseits der 30-Tages-Letalität im Langzeitverlauf vergleichbar ist und somit einen Vergleich der Sterblichkeit mit einer Normalpopulation erlaubt.

5.3.3 Weitere Analysen des Langzeitüberlebens

Das Langzeitüberleben abseits der 30-Tages-Letalität zeigt, verglichen mit der alters- und geschlechtsadjustierten Normalpopulation Deutschlands, signifikant ($p = 0,023$) gleiche Überlebensraten (siehe Abbildung 9B). Dieser Vergleich ist aufgrund der eingeschränkten Adjustierungsmöglichkeiten in seiner Aussagekraft limitiert. Betrachtet man das CRD-freie Langzeitüberleben so wird bei Überlebensraten 5, 10 und 15 Jahre nach PTE von $85,9 \pm 1,8$ %, $80,7 \pm 2,4$ % und $67,7 \pm 5,2$ % im Vergleich zur Gesamtkohorte von $84,8 \pm 1,9$ %, $77,1 \pm 2,7$ % und $59,2 \pm 5,3$ % deutlich, dass das PTE unabhängige Versterben eher das späte Langzeitüberleben beeinflusst. Dieses Ergebnis verwundert jedoch nicht und ist mit einer natürlichen altersbedingten Morbiditäts- und Mortalitätszunahme vereinbar.

5.4 Diskussion der Lebensqualität

5.4.1 PAPm, PAPm_(24h) & PAPm_(48h)

Die Indikation zur PTE wurde in der Regel gestellt nachdem sich bereits eine Rechtsherzüberlastung und ein PAPm > 25 mmHg eingestellt hatte. Zu diesem Zeitpunkt ist bereits von einem relevanten vaskulären Umbauprozess im pulmonalen Gefäßstromgebiet auszugehen. Mit der Zeit nimmt der Gefäßumbau und die damit assoziierte Schwere der pH zu. Um eine „restitutio ad integrum“ zu erreichen sollte die PTE so früh wie möglich nach Diagnose durchgeführt werden, wobei das in der Realität nicht immer realisierbar ist. Der PAPm zeigte eine deutlich signifikante Verbesserung des Medians nach PTE von präop. 45 (15) mmHg über einen PAPm_(24h) = 23 (8) mmHg auf einen PAPm_(48h) = 22 (8) mmHg (siehe Abbildung 10). Beide postop. Werte waren unterhalb des pH-Grenzwerts von 25 mmHg [58], sodass nach erfolgter PTE bei der Mehrzahl der Patienten keine pH mehr nachgewiesen werden konnte. Diese deutliche Verbesserung des postop. PAPm konnten weitere Studien ebenfalls zeigen [29, 37, 54, 85, 103, 107, 125, 160, 173, 179].

5.4.2 RVSP_(FUP)

Der RVSP_(FUP) konnte für 309 Patienten im Mittel 5 ± 4 Jahre nach PTE reevaluiert werden und betrug im Median 32 (28,75) mmHg. Hierzu passend zeigten weitere Studien ebenfalls Verbesserungen, hierbei allerdings des invasiv reevaluierten PAPm auf $22,8 \pm 11,1$ mmHg 4 Jahre nach PTE [37]. Beide Werte befinden sich unterhalb der jeweiligen präop. Schwellenwerte die eine pH definieren. Zu Bedenken bleibt, dass die pH mittels Echokardiographie falsch zu niedrig gemessen werden kann und somit einem echokardiographischen Nachweis entgehen kann [51, 52, 64, 73].

5.4.3 res. pH

Die res. pH ist eine schwerwiegende Komplikation nach PTE [1] und ist mit einer erhöhten 30-Tages-Letalität assoziiert [140]. Mögliche Ursachen wurden bereits in der Prognose der PTE beschrieben (siehe 2.1.7). Eine sehr periphere Gefäßbeteiligung, die für den Operateur schlecht bis nicht erreichbar ist und oder eine zusätzliche Mikroangiopathie, kommen bezüglich einer res. pH in Betracht [29, 60]. Es wurde beschrieben, dass eine transiente res. pH Folge einer Vasokonstriktion sein kann, welche durch den CPB, eine Schädigung aufgrund mechanischer

Belastung, oder ischämischer Reperfusion verursacht werden kann, aber sich in der Regel nach 48 h bis 72 h normalisiert [104]. Die Manifestation der CTEPH wurde initial an Gefäßen mit einem Durchmesser von circa 300 μm beschrieben [134]. Eine begleitende Mikroangiopathie wurde folgend in unterschiedlichem Ausmaß erwähnt [135]. Eine Studie assoziiert die Mikroangiopathie mit Komorbiditäten, wie Zustand nach Splenektomie, ventrikuloatrialem Shunt, chronisch venöser Insuffizienz, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Osteomyelitis [25]. Für eine sekundäre Mikroangiopathie wurde bereits ein erhöhtes Letalitätsrisiko nach PTE beschrieben [100]. In der Kohorte dieser Arbeit war die 30-Tages-Letalität bei 29 von insgesamt 41 (70,7 %) Patienten (4 Patienten mit fehlendem $\text{PAPm}_{(48h)}$) mit einer res. pH assoziiert. Interessanterweise blieb das Langzeitüberleben einzelner Patienten durch die res. pH unbeeinflusst. Wie bereits beschrieben, stellt sich bei 10,1 % bis 35 % der Patienten postop. eine res. pH ein, wobei die angegebenen Prozentwerte je nach Definition der pH schwanken [26, 27, 36, 53, 91, 140, 175]. Es gibt derzeit noch keinen Konsens bezüglich der Definition einer klinisch relevanten pH nach PTE.

5.4.4 Kaplan-Meier-Kurve des CRD-freien Versterbens für einen n. PAPm und eine res. pH

Die res. pH zeigte besonders im Rahmen der 30-Tages-Letalität einen deutlichen Einfluss auf das Langzeitüberleben (siehe Abbildung 11). Dieser Zusammenhang zwischen res. pH und gesteigerter 30-Tages-Letalität wurde, wie bereits beschrieben, schon von anderen Studien gezeigt [140]. Um den Einfluss der res. pH auf das Langzeitüberleben abseits der 30-Tages-Letalität abschätzen zu können wurde eine zweite Untersuchung durchgeführt (siehe Abbildung 12). Hierbei zeigte sich bei einem „log-rank“ Test mit einer Signifikanz von $p = 0,092$ kein relevanter Unterschied. Aufgrund des nicht signifikanten Ergebnisses und da vergleichende Untersuchungen noch ausstehen, ist die Interpretation des Ergebnisses derzeit noch eingeschränkt.

5.4.5 Graph der kumulativen Inzidenz für das Auftreten einer re-pH im postop. Verlauf

Der Graph der kumulativen Inzidenz (siehe Abbildung 13) zeigt für das Auftreten einer re-pH ungeachtet des $\text{PAPm}_{(48h)}$ 15 Jahre nach PTE eine Inzidenz von 41,9 %. Von 212 Patienten mit einem unauffälligen $\text{PAPm}_{(48h)}$ entwickelten 47 (22,2 %) eine re-pH im Verlauf. Einige Studien

geben bezüglich einer re-pH nach PTE eine Inzidenz von 35 % nach einem Jahr [27] und andere 25 % nach 4 Jahren an [37]. Bei der Beobachtung, dass sich bei 51 von 93 Patienten (54,8 %) der Patienten mit einer res. pH im Langzeitverlauf bereits im $PAPm_{(48h)}$ eine res. pH zeigte, bleibt es fraglich, warum einige Patienten mit postop. res. pH keine mehr im Langzeitverlauf aufwiesen. 10 von 31 Patienten (32,3 %), die keine pH mehr in der Nachuntersuchung zeigten, erhielten eine medikamentöse CTEPH Therapie. Ein weiterer Aspekt, der diese Beobachtung erklären könnte liegt in der echokardiographischen Bestimmung des RVSP, welcher in der Reliabilität eingeschränkt ist. Über die Bestimmung des RVSP ist eine Unterschätzung der pH möglich [51, 52, 64].

5.4.6 PVR, $PVR_{(24h)}$ & $PVR_{(48h)}$

Der PVR zeigte sich deutlich rückläufig (siehe Abbildung 14). Bei einem präop. Median von 712 (553,72) $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ sank er auf einen $PVR_{(24h)} = 247,37$ (191,42) $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ und letztlich auf einen $PVR_{(48h)} = 224,95$ (152,3) $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$. Die signifikante Verbesserung ($p < 0,0001$) des PVR wurde ebenfalls von zahlreichen weiteren Studien gezeigt [29, 37, 54, 85, 103, 107, 125, 173, 179].

5.4.7 6MWT & $6MWT_{(FUP)}$

Der 6MWT zeigte eine deutliche Zunahme der Gehstrecken (siehe Abbildung 15). Während die Gehstrecke präop. im Mittel bei $346,14 \pm 127,26$ m lag, steigerte sie sich in der Nachuntersuchung auf $422,94 \pm 122,05$ m. Die Steigerung der 6MWT wurde ebenfalls von mehreren anderen Studien beschrieben [29, 37, 54, 160, 179]. Unterteilt man den $6MWT_{(FUP)}$ in zwei Subkohorten, eine mit n. pH und eine mit res. pH, so zeigen sich Gehstrecken von $450,1 \pm 120$ m und $374,3 \pm 113,5$ m (siehe Abbildung 16). Vergleichende Studien bezüglich des Einflusses der res. pH auf den 6MWT im Langzeitverlauf stehen noch aus. Die subjektive Einschätzung kann in einigen Fällen zu einer Über- oder Unterschätzung der Leistungsfähigkeit des Patienten geführt haben [34]. Der 6MWT hat sich bereits als Prädiktor bezüglich der Morbidität und Letalität bei moderat bis schwerer COPD [38, 114], bei Herzinsuffizienz [131] und pH [142, 154, 197] bewährt.

5.4.8 NYHA & NYHA_(FUP)

Das NYHA Stadium 1 nahm von 3 % präop. auf 46,61 % in der Nachuntersuchung und das NYHA Stadium 2 von 9,62 % auf 37,76 % zu. Das NYHA Stadium 3 hingegen nahm von 72,95 % auf 13,57 % in der Nachuntersuchung und das NYHA Stadium 4 von 16,83 % auf 2,06 % ab (siehe Abbildung 17). Die Verbesserung der NYHA Stadien wurde bereits in mehreren Studien gezeigt [29, 37, 54, 160, 179]. Unterteilt man den NYHA_(FUP) in zwei Subkohorten bezüglich eines n. pH und einer res. pH. zeigen sich für die res. pH insgesamt schlechtere Stadien (siehe Abbildung 18), wobei vergleichbare Ergebnisse noch abzuwarten sind.

5.4.9 pro BNP & pro BNP_(FUP)

Der pro BNP zeigte eine deutliche Abnahme im Vergleich der präop. Werte zu denen der Nachuntersuchung (siehe Abbildung 19). Er nahm von präop. im Median 1216 (2377,2) pg/ml auf einen Wert von 266,99 (486,8) pg/ml ab. Diese Ergebnisse konnten weitere Studien ebenfalls zeigen [147]. Die Sezernierung des pro BNP erfolgt bei Volumenbelastung des Ventrikels über die Kardyomyozyten, in denen es auch synthetisiert wird. Hierüber lässt sich das Ausmaß der Herzinsuffizienz bestimmen [127, 194]. Als natiuretisches Peptid bewirkt das BNP einen dillatierenden Effekt auf die Gefäße und somit eine Senkung der kardialen Vor- und Nachlast und erhöht zusätzlich die Salz- und Wasserausscheidung [116, 195]. Diese Ergebnisse zeigen, dass in der Regel von einer kardialen Erholung nach PTE auszugehen ist.

5.4.10 Medikamentöse Nachbehandlung

Von 346 zum Zensurzeitpunkt der Nachuntersuchung noch lebenden Patienten waren 64 (18 %) weiterhin oder erneut unter medikamentöser Behandlung ihrer CTEPH/CTED. Die erhobenen Daten lassen leider nicht differenzieren, ob die Patienten kontinuierlich nach PTE medikamentös weiter therapiert, oder ob sie erst im Verlauf wieder begonnen wurde. Insgesamt wurden 61 von 308 (19,8 %) Patienten mit einer vorhandener RVSP_(FUP) Messung in der Nachuntersuchung medikamentös nachbehandelt. 48 der 61 (78,7 %) Patienten zeigten einen RVSP_(FUP) > 35 mmHg und 40 der 61 (65,6 %) Patienten einen RVSP_(FUP) > 50 mmHg. KORSHOLM et al. geben für den frühen Teil ihrer Kohorte 3,8 % und für den späten 25,3 % Patienten mit medikamentöser Therapie an [103]. CANNON et al. berichten über 21,3 %

Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit medikamentöser Therapie. Diese wurde ab einem PAPm Schwellenwert zwischen 25 mmHg und 30 mmHg begonnen und zeigte eine Korrelation mit einem schlechteren Langzeitüberleben ($p = 0,0009$). Sie empfehlen daher für Patienten ab einem PAPm ≥ 30 mmHg eine engmaschige Nachuntersuchung [29]. Eine schlechtere Prognose bei medikamentöser Nachbehandlung wurde ebenfalls von anderen Studien beschrieben [44].

5.5 Diskussion der Prädiktoren des Langzeitüberlebens

5.5.1 Diskussion präop. Prädiktoren

Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI, BSA: Über die univariate Analyse wurde das Alter bei einem p-Wert von 0,027 signifikant getestet und zeigte für ältere Patienten ein gesteigertes Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Das Alter wurde ebenfalls in weiteren Studien univariat [29, 140] und einmalig multivariat [179] als möglicher Prädiktor detektiert. Im Gegensatz dazu konnte das Alter von anderen Studien nicht signifikant getestet werden [37, 44, 130, 160]. BERMANN et al. zeigten gleiche Frühletalitäten für Patienten über und unter 70 Jahre [19]. Zudem verlor das Alter in der multivariaten Analyse deutlich seine Signifikanz ($p = 0,5130$). Aufgrund dieser diskordanten Ergebnisse sollte das Alter nicht als Prädiktor des Langzeitüberlebens betrachtet werden, zu welchem Schluss auch TROMEUR et al. kommen [179]. Das Alter sollte demnach die Indikation der PTE nicht beeinflussen. Geschlecht, Gewicht, BMI und BSA spielen bei teilweise uni- und multivariat nicht signifikanten Ergebnissen eine untergeordnete Rolle und wurden von Seiten der Literatur bis dato nicht erwähnt.

6MWT: Der 6MWT zeigte über ein univariat signifikantes Ergebnis ($p = 0,0022$) und für größere Strecken ein geringeres Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Eine einzelne Studie bestimmte den 6MWT multivariat als unabhängigen Risikofaktor [126]. In der vorliegenden Studie lag ein nicht signifikantes Ergebnis in der multivariaten Analyse ($p = 0,0792$) vor. Aufgrund der Ergebnisse ist die Aussagekraft des 6MWT bezüglich des Langzeitüberlebens fraglich.

NYHA: Die NYHA Stadien 2 und 3 wurden, wie bereits beschrieben, in Bezug auf das funktionell schlechteste Stadium 4 verglichen. Für beide Untersuchungen zeigte sich in der

univariaten Analyse ein signifikant ($p = 0,0200$ & $0,0002$) geringeres Risiko bezüglich des Versterben im Langzeitverlauf. Über die multivariate Analyse blieb nur das NYHA Stadium 3 in Bezug auf das NYHA Stadium 4 signifikant ($p = 0,0086$). Von DELCROIX et al. wurde das NYHA Stadium bereits über eine multivariate Analyse als möglicher Prädiktor beschrieben [44]. In Zusammenschau der Ergebnisse stellt das NYHA Stadium einen möglichen Prädiktor dar.

art. Hypert., HLP, Rauchen, DM, zus. H-VE: Einzig univariat signifikant ($p = 0,0460$) getestet verlor die zus. H-VE in der multivariaten Analyse ihre Signifikanz ($p = 0,6440$). Da es bezüglich eines Einfluss einer zus. H-VE auf das Langzeitüberleben keine vergleichenden Untersuchungen gibt und sich das Signifikanzniveau in der univariaten Analyse sehr nah an der Signifikanzschwelle befindet, sollte sie nicht als Prädiktor in Betracht gezogen werden.

Thrombophilie, rez. LE: Die rez. LE, welche univariat signifikant ($p = 0,0220$) getestet wurde, verlor über die multivariate Analyse bei einem p-Wert von $p = 0,4400$ ihre Signifikanz. Eine VTE wurde von einer Studie multivariat mit einem erhöhten Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf beschrieben [44]. Bei fehlenden vergleichenden Studien besitzt die rez. LE vermutlich letztlich keine prädiktive Eigenschaft.

NI, Kreatinin, Hst: Über die univariate Analyse wurden die NI, das Kreatinin und der Hst bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Über die multivariate Analyse blieb lediglich das Kreatinin signifikant ($p < 0,0001$) und zeigte für höhere Werte ein größeres Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Der Kreatininwert wurde bereits in Vorläuferstudien dieser Arbeit beschrieben [108, 181]. Da es derzeit noch keine vergleichenden Untersuchungen anderer Zentren gibt, ist die Interpretation als Prädiktor erschwert. Das Kreatinin als Prädiktor ist jedoch bei hochsignifikantem Ergebnis durchaus vorstellbar, zumal erhöhte präop. Kreatininwerte mit einer schlechteren Nierenfunktion und somit per se mit einem höheren operativen Risiko verbunden sind. DELCROIX et al. zeigten für eine dialysepflichtige NI multivariat signifikant schlechtere Überlebensraten [44].

ASAT, ALAT, γ GT, Bilirubin, ChE, Albumin, Quick: Lediglich der Bilirubinwert, die ChE und der Albuminwert wurden in der univariaten Analyse bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Für größere Werte zeigte das Bilirubin ein gesteigertes, die ChE und das Albumin

ein vermindertes Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Über die multivariate Analyse blieb nur das Albumin bei einem p-Wert von 0,0274 signifikant. Bezüglich des Albumins gibt es derzeit noch keine vergleichenden Studien. Der Albuminwert wurde allerdings bereits bezüglich anderer herz-, thoraxchirurgischen Eingriffe und weiterer Operationen als Prädiktor bezüglich Morbidität und Letalität identifiziert [39, 47, 106]. Inwieweit ein hoher Albuminwert das Langzeitüberleben beeinflusst lässt sich derzeit noch nicht deuten, dennoch ist er als Prädiktor denkbar.

pro BNP: Der pro BNP wurde zwar über die univariate Analyse signifikant ($p = 0,0049$) getestet und zeigte für höhere Werte ein gesteigertes Risiko bezüglich der Überlebensraten im Langzeitverlauf, aber über die multivariate Analyse verlor er seine Signifikanz ($p = 0,1617$). Da es keine vergleichenden Untersuchungen bezüglich des pro BNP gibt und aufgrund des multivariaten Ergebnis scheint der pro BNP Wert als Prädiktor nicht aussagekräftig zu sein. Der klinische Zusammenhang mit einer gesteigerten Herzbelastung wäre allerdings durchaus bezüglich eines schlechteren Langzeitüberlebens denkbar.

pO₂, pCO₂, FEV₁, VC: Der pO₂, die FEV₁ und die VC wurden bei p-Werten $< 0,05$ in der univariaten Analyse signifikant getestet und zeigten für höhere Werte ein geringeres Risiko bezüglich des Langzeitüberlebens. In der multivariaten Analyse überschritten alle drei die Signifikanzschwelle ($p > 0,05$). Die Lungenfunktion scheint demnach keine nennenswerte Aussagekraft bezüglich des Langzeitüberlebens zu besitzen.

PAPm, PVR, HZV, HI: Der PAPm, der PVR, das HZV und der HI wurden über die univariate Analyse signifikant ($p < 0,05$) getestet. Für größere Werte zeigte der PAPm und der PVR ein gesteigertes, der HZV und der HI ein geringeres Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Der PAPm wurde über weitere Studien univariat detektiert [130]. Interessanterweise existiert auch eine Studie die einen erhöhten PAPm mit einer geringeren Sterblichkeit beschrieben hat [44]. Über die multivariate Analyse blieben nur der PVR, das HZV und der HI signifikant ($p < 0,05$). Da der PAPm seine Signifikanz über die multivariate Analyse verloren hat und aufgrund der inkongruenten Ergebnisse der weiteren Studien sollte der PAPm nicht als Prädiktor angesehen werden. Der PVR konnte von weiteren Studien univariat [126] und multivariat [130, 166, 179] als möglicher Prädiktor identifiziert werden. Der HZV wurde in weiteren Studien uni- [37] und multivariat [179] signifikant detektiert. Der HI wurde von Mi-

WA et al. über eine univariate Analyse als möglicher Prädiktor beschrieben [130]. PVR, HZV und HI kommen demnach als Prädiktoren des Langzeitüberlebens in Betracht.

5.5.2 Diskussion peri- und postop. Prädiktoren

CPB, HCA, AXC, OP Zeit: Der CPB, der HCA, die AXC und die OP Zeit wurden über die univariate Analyse signifikant ($p < 0,05$) getestet und zeigten für längere Zeitintervalle ein größeres Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Über die multivariate Analyse blieb lediglich der CPB signifikant ($p < 0,0001$). Aufgrund noch ausstehender Studien bezüglich der Prädiktoren für das Langzeitüberleben lässt sich das Ergebnis nicht vergleichen. Allerdings wurde der CPB bereits als Risikofaktor bezüglich der Morbidität und Letalität nach herzchirurgischen Eingriffen beschrieben [159].

Extraktion: Die Anzahl der desobliterierten Segmente war sowohl in der univariaten ($p < 0,0001$), als auch in der multivariaten ($p = 0,0039$) Analyse signifikant. Je mehr Segmente desobliteriert wurden, desto geringer war das Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Über den Verlauf der Subkohorten bezüglich der Lernkurve (siehe 5.12.2) findet sich eine Zunahme an desobliterierten Segmenten und ein bereits beschriebener Rückgang der Letalitätsraten. Zudem wurden in den jüngeren PTEs distaler liegende Gefäßbereiche desobliteriert. Die Ergebnisse sprechen trotz fehlendem Literaturvergleich dafür, dass die Anzahl an desobliterierten Segmenten ein Prädiktor sein könnte.

zus. Eingr.: Ein zusätzlicher Eingriff wurde in 16,8 % der PTEs durchgeführt und konnte über die univariate Analyse nicht signifikant ($p = 0,0967$) getestet werden. DELCROIX et al. identifizierten zusätzliche kardiale Eingriffe, die bei 15 % ihrer Patienten durchgeführt wurden, über eine multivariate Analyse als möglichen Prädiktor mit einer höheren Sterblichkeit im Langzeitverlauf [44]. Die Ergebnisse berücksichtigt, sollte ein zus. Eingr. durchgeführt werden, da nicht vorausgesehen werden kann, ob eventuell schlechtere Überlebensraten im Langzeitverlauf erzielt würden, wenn man ihn nicht durchführt. Hinzu kommt im Falle einer zweizeitigen Operation ein erhöhtes Komplikationsrisiko. Der zus. Eingr. besitzt als Prädiktor letztlich keinen Stellenwert.

Intubationszeit, $pO_{2(24h)}$, $pCO_{2(24h)}$: Die Intubationszeit und der $pCO_{2(24h)}$ wurden über die univariate Analyse signifikant ($p = 0,0140$ & $0,0031$) getestet, aber verloren in der multivariaten Analyse ihre Signifikanz ($p > 0,05$). Bezüglich der Intubationszeit und dem $pCO_{2(24h)}$ stehen vergleichende Untersuchungen aus. Sie sollten aufgrund der Ergebnisse nicht als Prädiktoren betrachtet werden.

PAPm_{(24h)(48h)}, PVR_{(24h)(48h)}, HZV_(24h), HI_(24h): Der PAPm und der PVR 24 h und 48 h postop. wurden in der uni- und multivariaten Analyse mit p-Werten $< 0,0001$ signifikant getestet und zeigten für größere Werte ein gesteigertes Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Ein größerer postop. PAPm wurde bereits von anderen Studien uni- [37] und multivariat [29, 85] als möglicher Prädiktor beschrieben. Der PVR wurde ebenfalls bereits über uni- [37] und multivariate [29, 166] Analysen beschrieben. In Anbetracht der Ergebnisse scheinen der postop. PAPm und PVR als Prädiktoren bezüglich des Langzeitüberlebens in Frage zu kommen. Das HZV und der HI 24 h postop. zeigten bei p-Werten $< 0,05$ in der univariaten Analyse ein signifikantes Ergebnis und für größere Werte ein geringeres Risiko. Über die multivariate Analyse verloren sie jedoch beide ihre Signifikanz ($p > 0,05$). Für den HI wurde in einer weiteren multivariaten Analyse ein nicht signifikantes Ergebnis gezeigt [29]. Der postop. HI ist demnach als Prädiktoren fraglich.

Komplikationen: Komplikationen wurden sowohl uni- als auch multivariat signifikant ($p < 0,0001$) getestet und zeigten ein gesteigertes Risiko bezüglich der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Diese Ergebnisse zeigt eine weitere Studie ebenfalls über eine multivariate Analyse [44]. Die postop. Komplikation stellt einen plausiblen Prädiktor dar.

5.6 Diskussion der Prädiktoren bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf

5.6.1 Diskussion präop. Prädiktoren

Bezüglich der präop. Prädiktoren wurden das Alter, der 6MWT, das NYHA Stadium 3 in Bezug auf das NYHA Stadium 4, der γ GT, die FEV₁ und die VC über die univariate Analyse signifikant ($p < 0,05$) getestet. Da in der multivariaten Analyse keine der genannten Variablen ein signifikantes Ergebnis zeigte und aufgrund noch ausstehend vergleichender Untersuchungen

scheint keine präop. Variable als Prädiktor in Frage zu kommen.

5.6.2 Diskussion peri- und postop. Prädiktoren

CPB, HCA, AXC, OP Zeit: Lediglich die AXC und die OP Zeit wurden über die univariate Analyse signifikant ($p = 0,029$ & $0,008$) getestet und zeigten für längere Zeiten ein größeres Risiko bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf. Über die multivariate Analyse verloren sie jedoch ihre Signifikanz ($p > 0,05$). Aufgrund der Ergebnisse und fehlender vergleichender Studien kommen die AXC und die OP Zeit vorerst nicht als Prädiktoren in Betracht.

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten zeigte sowohl in der uni- ($p < 0,0001$) als auch in der multivariaten ($p = 0,0002$) Analyse signifikante Ergebnisse. Je mehr Segmente desobliteriert wurden, desto geringer war das Risiko bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf. Dieses Ergebnis verhält sich kongruent zu der Annahme, dass eine res. pH durch eine periphere Gefäßbeteiligung verursacht sein kann (siehe 5.4.3). Wie noch beschrieben wird, wurden im Verlauf zunehmend Patienten mit peripherer Gefäßbeteiligung operiert, wobei dies in der Datenanalyse dieser Studie nicht über eine Variable festgehalten ist. Die Inzidenzraten der res. pH, welche nach der ersten Subkohorte der Lernkurve abnahm verhält sich passend reziprok zu der Anzahl der desobliterierten Segmente, welche ebenfalls nach der ersten Subkohorte im Schnitt um ein bis eineinhalb Segmente zunahm (siehe 5.12.5). Die Anzahl an desobliterierten Segmenten sollte trotz noch ausstehend vergleichender Literatur als Prädiktor bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf gesehen werden.

zus. Eingr.: Ein zus. Eingr. kommt aufgrund fehlender Signifikanz in der univariaten Analyse ($p = 0,220$) nicht als Prädiktor in Betracht.

Intubationszeit, $pO_{2(24h)}$, $pCO_{2(24h)}$: Weder die Intubationszeit noch der $pO_{2(24h)}$ und der $pCO_{2(24h)}$ sollten bei nicht signifikant ($p > 0,05$) univariaten Ergebnissen als Prädiktoren in Erwägung gezogen werden.

PAPm_{(24h)(48h)}, PVR_{(24h)(48h)}, HZV_(24h), HI_(24h): Der PAPm und der PVR 24 h und 48 h postop. wurden in der uni- und multivariaten Analyse mit p-Werten $< 0,0001$ signifikant getestet und sie zeigten für hohe Werte ein gesteigertes Risiko bezüglich einer res. pH im

Langzeitverlauf. Den postop. PVR konnte eine weitere Studie multivariat als unabhängigen Risikofaktor identifizieren [166]. Die Ergebnisse sprechen, auch wenn für den postop. PAPm ein Literaturvergleich noch aussteht, für einen soliden prädiktiven Wert bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf. Der postop. HZV, welcher über die univariate Analyse ein signifikantes ($p = 0,018$) Ergebnis zeigte verlor dies in der multivariaten ($p = 0,738$) Analyse und somit den Stellenwert als möglichen Prädiktor.

Komplikationen: Die postop. Komplikation wurde über die univariate Analyse grenzwertig signifikant ($p = 0,043$) bestimmt und verlor diese über die multivariate ($p = 1,000$) Analyse deutlich. Eine postop. Komplikation kommt demnach weniger als Prädiktor in Betracht.

5.7 Diskussion der Prädiktoren bezüglich der 30-Tages-Letalität

5.7.1 Diskussion präop. Prädiktoren

Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI, BSA: Das Alter, das Gewicht und der BMI konnten in der univariaten Analyse bei p -Werten $< 0,05$ signifikant getestet werden. Für ältere Patienten zeigte sich ein gesteigertes und für ein größeres Gewicht, einen größeren BMI und eine größere BSA ein verringertes Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Das Geschlecht wurde über die univariate Analyse nicht signifikant ($p = 0,873$) getestet, welches eine andere Studie ebenfalls zeigte [85]. Über die multivariate Analyse blieb nur die BSA signifikant ($p = 0,038$). Vorausgehende Studien unseres Zentrums detektierten univariat das Alter [107, 181], das Gewicht und die BSA [107]. Das Alter wurde bereits in weiteren Studien als möglicher Prädiktor uni- [9] und multivariat [140] beschrieben. Das Alter wurde in diesen Studien nicht als kontinuierliche Variable, sondern über Schwellenwerte ab einem Alter > 60 Jahre [140] und größer 70 Jahre [9] untersucht. In neueren Studien konnte das Alter über univariate Analysen nicht signifikant getestet werden [35, 160, 179]. In Zusammenschau der Ergebnisse sollte das Alter, wie bereits in der Prädiktorenanalyse des Langzeitüberlebens erwähnt (siehe 4.4), nicht als Kriterium bezüglich der Indikationsstellung der PTE gesehen und demnach auch nicht als Prädiktor in Betracht gezogen werden. Da das Gewicht und der BMI ebenfalls über die multivariate Analyse ihre Signifikanz verloren ($p = 0,064$ & $0,560$) kommen diese als Prädiktoren nicht in Frage. Interessant ist hingegen, dass die BSA über die multivariate Analyse signifikant ($p = 0,038$) getestet wurde. Da sie seitens der bestehenden Literatur nicht erwähnt wird, tritt

sie jedoch als möglicher Prädiktor eher in den Hintergrund.

6MWT: Der 6MWT wurde über die univariate Analyse signifikant ($p = 0,011$) getestet und zeigte für längere Gehstrecken ein geringeres Risiko. Das univariate Ergebnis konnte ebenfalls von einer weiteren Studie gezeigt werden [126]. Wohingegen eine Zweite den 6MWT über eine univariaten Analyse nicht signifikant bestimmen konnte [160]. Aufgrund dieser diskongruenten Ergebnisse und da der 6MWT über die multivariate Analyse seine Signifikanz verlor ($p = 0,275$) stellt er als Prädiktor eher eine untergeordnete Rolle dar.

NYHA: Die NYHA Stadien 2 und 3 zeigten im Bezug zu dem NYHA Stadium 4 in der univariaten Analyse signifikante ($p = 0,022$ & $0,001$) Ergebnisse und ein geringeres Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Über die multivariate Analyse blieb nur das NYHA Stadium 3 in Bezug auf das NYHA Stadium 4 signifikant ($p = 0,038$). Das NYHA Stadium wurde bereits in Vorläuferstudien dieser Arbeit univariat detektiert [107, 181]. Ein größeres Risiko für höhere NYHA Stadien konnte bereits in einer anderen Studien gezeigt werden [9]. Das NYHA Stadium 3 im Bezug auf das Stadium 4 ist in Zusammenschau der Ergebnisse als Prädiktor denkbar.

art. Hypert., HLP, Rauchen, DM, zus. H-VE: Die art. Hypert. und eine zus. H-VE wurden sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse bei p -Werten $< 0,05$ signifikant getestet und zeigten ein größeres Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Da derzeit noch keine vergleichenden Studien vorliegen ist die Interpretation der Ergebnisse erschwert, wobei sowohl das Vorliegen einer art. Hypert. als auch eine zus. H-VE als Prädiktoren denkbar sind.

Thrombophilie, rez. LE: Die Thrombophilie und rez. LE überschritten beide in der univariaten Analyse die Signifikanzschwelle von $p < 0,05$ und spielen daher eine untergeordnete Rolle zumal die LE von einer weiteren Studie univariat nicht signifikant bestimmt werden konnte [160].

NI, Kreatinin, Hst: Die NI, das Kreatinin und der Hst wurden in der univariaten Analyse bei p -Werten $< 0,05$ signifikant getestet und für das Vorliegen einer NI und für erhöhte

Kreatininwerte zeigte sich ein gesteigertes Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Die Vorläuferstudien zeigten ein univariat signifikantes Ergebnis des Kreatininwerts [107, 181]. Über die multivariate Analyse konnte nur die NI signifikant ($p = 0,038$) getestet werden. Das multivariate Ergebnis erschwert die Interpretation, da die NI diagnostisch mit dem Kreatininwert verbunden ist. Eine schlechtere 30-Tages-Letalität bei einer NI ist jedoch plausibel und demnach als Prädiktor denkbar.

ASAT, ALAT, γ GT, Bilirubin, ChE, Albumin, Quick: Lediglich das Bilirubin und die ChE konnten univariat signifikant ($p = 0,002$ & $0,010$) getestet werden. Ein hoher Bilirubinwert zeigte ein größeres und eine hohe ChE ein geringeres Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Über die multivariate Analyse überschritten jedoch beide das Signifikanzniveau ($p > 0,05$) und kommen auch aufgrund fehlender Literatur weniger als Prädiktoren in Frage.

pro BNP: Der pro BNP konnte in der univariaten Analyse signifikant getestet werden ($p = 0,030$) und zeigte für größere Werte ein gesteigertes Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Über die multivariate Analyse verlor der pro BNP seine Signifikanz ($p = 0,522$). Eine weitere Studie konnte den pro BNP univariat nicht signifikant bestimmen [160]. Bei den aufgeführten Ergebnissen tritt der pro BNP als möglicher Prädiktor in den Hintergrund.

pO_2 , pCO_2 , FEV_1 , VC: Der pO_2 , die FEV_1 und die VC konnten in der univariaten Analyse signifikant ($p < 0,05$) getestet werden und zeigten für größere Werte ein geringeres Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Über die multivariate Analyse blieb lediglich der pO_2 signifikant ($p = 0,008$). Eine Vorläuferstudie wies die FEV_1 , die VC univariat und den pO_2 multivariat signifikant nach [107]. Da vergleichende Studien ausstehen, ist die Interpretation der Ergebnisse erschwert und sollte abgewartet werden.

PAPm, PVR, HZV, HI: Der PAPm, der PVR, das HZV und der HI wurden sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse mit p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet. Hohe Werte des PAPm und des PVR zeigten ein größeres, hohe Werte des HZV und der HI ein geringeres Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Eine Studie zeigte univariat ein nicht signifikantes Ergebnis bezüglich des PAPm [160]. Im Gegensatz dazu beschrieben weitere Studien ein univariat signifikant getestetes Ergebnis [54, 69, 85]. Der PVR wurde bereits über beide Vorläuferstudien dieser Arbeit univariat detektiert [107, 181] und von mehreren Studien

uni- [69, 124, 126, 160] und multivariat [35, 85] als Prädiktor beschrieben. Sowohl der PAPm als auch der PVR haben in Zusammenschau der Ergebnisse einen guten prädiktiven Wert. Das HZV und der HI wurden von einer Vorläuferstudie dieser Arbeit ebenfalls univariat detektiert [107]. Der HI konnte von einer weiteren Studie univariat nicht signifikant nachgewiesen werden [85]. Aufgrund des multivariaten Ergebnisses sind der HZV und das HI trotz des inkongruenten Ergebnisses bezüglich des HI als Prädiktoren denkbar.

5.7.2 Diskussion peri- und postop. Prädiktoren

CPB, HCA, AXC, OP Zeit: Der CPB, der HCA, die AXC und die OP Zeit wurden über die univariate Analyse bei p-Werten $< 0,05$ signifikant getestet und zeigten für längere Zeiten ein gesteigertes Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Über die multivariate Analyse blieben nur der CPB und die HCA signifikant ($p < 0,0001$ & $p = 0,012$). Da der CPB und die HCA in der Literatur noch nicht beschrieben wurden, sollte eine Interpretation der Ergebnisse noch abgewartet werden. Allerdings sind beide durchaus als Prädiktoren denkbar und könnten mit einer Lernkurve assoziiert sein, da beide kongruent zur 30-Tages-Letalität über die Subkohorten abnehmen (siehe 5.12.2).

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten wurde univariat signifikant ($p = 0,011$) getestet. Je mehr Segmente desobliteriert wurden, desto geringer war das Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Über die multivariate Analyse verlor sie jedoch ihre Signifikanz ($p = 0,275$). Eine Vorläuferstudie dieser Arbeit konnte die Anzahl an desobliterierten Segmenten bereits univariat signifikant testen [107]. Das rein univariate Ergebnis schwächt den prädiktiven Wert, zudem sollten weitere Studien abgewartet werden.

zus. Eingr.: Ein zus. Eingr. wurde univariat signifikant ($p = 0,023$) getestet und zeigte ein größeres Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Da er über die multivariate Analyse seine Signifikanz ($p = 0,440$) verlor und aufgrund der in der Prädiktorensuche bezüglich des Langzeitüberlebens bereits angeführten Überlegung (siehe 5.5.2), dass man die Folgen nicht absehen kann, wenn man sich gegen einen zus. Eingr. entscheidet, sollte der prädiktive Wert kritisch hinterfragt werden.

Intubationszeit, $pO_{2(24h)}$, $pCO_{2(24h)}$: Die Intubationszeit und der $pCO_{2(24h)}$ wurden univariat signifikant ($p = 0,016$ & $0,018$) getestet. Lange Intubationszeiten zeigten ein erhöhtes Risiko und hohe pCO_2 Werte ein geringeres Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. In der multivariaten Analyse wurde keine der Variablen signifikant ($p > 0,05$) getestet. Das multivariate Ergebnis schwächt den prädiktiven Wert zumal derzeit noch keine vergleichbaren Untersuchungen verfügbar sind.

PAPm_{(24h)(48h)}, PVR_{(24h)(48h)}, HZV_(24h), HI_(24h): Der PAPm und der PVR 24 h und 48 h postop., das HZV und der HI 24 h postop. zeigten sowohl uni- als auch multivariat signifikante ($p < 0,05$) Ergebnisse. Hohe Werte des PAPm_{(24h)(48h)} und des PVR_{(24h)(48h)} zeigten ein gesteigertes und hohe Werte des HZV_(24h) und des HI_(24h) ein vermindertes Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Der postop. PVR wurde von weiteren Studien uni- [91] und multivariat [126] signifikant getestet. Neben dem postop. PVR sind die weiteren postop. Hämodynamikvariablen selbst bei fehlend vergleichbaren Untersuchungen durchaus als Prädiktoren plausibel, zumal das multivariate Ergebnis ihre Aussagekraft stärkt.

Komplikationen: Postop. Komplikationen wurden sowohl uni- als multivariat signifikant ($p < 0,0001$) getestet und zeigten ein gesteigertes Risiko bezüglich der 30-Tages-Letalität. Dieses Ergebnis scheint nicht verwunderlich, da die 30-Tages-Letalität in 19 % der Fälle mit der postop. Komplikation verknüpft ist.

5.8 Diskussion der Prädiktoren bezüglich postop. Komplikationen

5.8.1 Diskussion präop. Prädiktoren

Alter, Geschlecht: Das Alter und das Geschlecht wurden signifikant ($p = 0,001$ & $0,003$) getestet. Für ältere und für männliche Patienten zeigte sich ein erhöhtes Risiko bezüglich postop. Komplikationen. Der eingeschränkte prädiktive Wert des Alters wurde bereits bezüglich der 30-Tages-Letalität (siehe 5.7.1) und des Langzeitüberlebens (siehe 5.5.1) beschrieben. Bezüglich des Geschlechts zeigt sich mit 54,9 % eine männliche Prädominanz innerhalb der Gesamtkohorte. Die männlichen Patienten zeigen mit 63,7 % eine erhöhte Inzidenz bezüglich der postop. Komplikationen. Nach den Ergebnissen wäre das männliche Geschlecht eventuell als Prädiktor denkbar.

6MWT: Die 6MWT wurde signifikant ($p = 0,003$) getestet und zeigte für längere Strecken ein geringeres Risiko bezüglich postop. Komplikationen. Da eine längere Gehstrecke mit einer größeren funktionellen Belastbarkeit der Patienten vereinbar ist, scheint sie als Prädiktor denkbar.

zus. H-VE: Eine zus. H-VE wurde signifikant ($p = 0,015$) getestet und geht mit einem gesteigerten Risiko bezüglich postop. Komplikationen einher. Eine prädiktive Eigenschaft einer zus. H-VE scheint plausibel, zumal sie bereits bezüglich der 30-Tages-Letalität multivariat signifikant detektiert wurde (siehe 5.7.1).

Thrombophilie: Die Thrombophilie wurde signifikant ($p = 0,004$) getestet und zeigte ein geringeres Risiko bezüglich postop. Komplikationen. Innerhalb der postop. Komplikationen wurden keine gehäuften Thrombosen oder deren Folgeerkrankungen beobachtet. Der prädiktive Wert der Thrombophilie ist fraglich.

NI, Kreatinin, Hst: Die NI, das Kreatinin und der Hst wurden signifikant ($p < 0,05$) getestet und zeigten bei einer vorliegenden NI, einem hohen Kreatinin-, oder Hst-Wert ein erhöhtes Risiko bezüglich postop. Komplikation. Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist per se mit einem erhöhten Operationsrisiko verbunden, weshalb die NI, das Kreatinin und der Hst als Prädiktoren denkbar sind.

γ GT, ChE, Albumin: Der γ GT, die ChE und der Albuminwert wurden signifikant ($p < 0,05$) getestet und für höhere Werte zeigte der γ GT ein größeres, die ChE und der Albuminwert ein geringeres Risiko bezüglich postop. Komplikationen. Die genannten Variablen, welche mit der Leberfunktion assoziiert sind könnten einen prädiktiven Wert besitzen, wobei weitere Leberfunktionsparameter wie die Transaminasen und der Quick nicht detektiert wurden.

pro BNP: Der pro BNP wurde signifikant ($p = 0,002$) getestet und zeigte für hohe Werte ein größeres Risiko bezüglich postop. Komplikationen. Der pro BNP, welcher das Ausmaß der Herzinsuffizienz abschätzen lässt [127, 194], ist als Prädiktor vorstellbar, zumal die Hämodynamikvariablen ebenfalls detektiert wurden.

pO₂, FEV₁, VC: Der pO₂ die FEV₁ und die VC wurden signifikant ($p < 0,05$) getestet und zeigten für hohe Werte ein geringeres Risiko bezüglich postop. Komplikationen. Bessere Lungenfunktionsparameter und der pO₂ könnten einen prädiktiven Wert besitzen. Die Lungenfunktionsparameter sind bezüglich des Trends eher mit einer obstruktiven Ventilationsstörung vereinbar, für das demnach ein erhöhtes Risiko bezüglich postop. Komplikationen besteht.

PAPm, PVR, HZV, HI: Der PAPm, der PVR, das HZV und der HI wurden signifikant ($p < 0,05$) getestet, wobei größere Werte des PAPm und des PVR ein erhöhtes, des HZV und des HI ein geringeres Risiko bezüglich postop. Komplikationen zeigte. Bezüglich der 30-Tages-Letalität wurden die Hämodynamikvariablen bereits multivariat getestet und teilweise über weitere Studien bestätigt (siehe 5.7.1). Der PAPm, der PVR, das HZV und der HI sind als Prädiktoren bezüglich postop. Komplikationen denkbar.

5.8.2 Diskussion peri- und postop. Prädiktoren

CPB, HCA, AXC, OP Zeit: Der CPB, der HCA, die AXC und die OP Zeit wurden signifikant ($p < 0,05$) getestet und zeigten für lange Zeitintervalle ein erhöhtes Risiko bezüglich postop. Komplikationen. Da für eine verlängerte CPB, wie bereits beschrieben, ein erhöhte Morbidität und Letalität nach herzchirurgischen Eingriffen besteht [159] und eine längere OP Zeit per se mit einem erhöhten Risiko einhergeht scheinen die Variablen als Prädiktoren durchaus möglich.

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten wurde signifikant ($p = 0,007$) getestet. Je mehr Segmente desobliteriert wurden, desto geringer war das Risiko bezüglich einer potop. Komplikation. Die Anzahl an desobliterierten Segmenten ist als Prädiktor möglich, wobei sie bezüglich der 30-Tages-Letalität, welche mit den post. Komplikationen verknüpft ist, lediglich univariat detektiert wurde (siehe 5.7.2).

zus. Eingr.: Ein zusätzlicher Eingriff wurde signifikant ($p < 0,0001$) getestet und zeigte ein größeres Risiko bezüglich postop. Komplikationen. Da die eventuellen Folgen, wenn ein zus. Eingr. nicht durchgeführt wird, nicht abgesehen werden können (siehe 5.5.2) bleibt der prädiktive Wert fraglich.

Intubationszeit, $p\text{CO}_{2(24h)}$: Die Intubationszeit und der $p\text{CO}_{2(24h)}$ wurden signifikant ($p = 0,0003$ & $0,021$) getestet. Für eine längere Intubationszeit zeigte sich ein gesteigertes und für einen größeren $p\text{CO}_{2(24h)}$ ein geringeres Risiko bezüglich postop. Komplikationen. Eine längere Intubationszeit scheint in Verbindung mit einer postop. Komplikation durchaus plausibel und demnach könnte sie als Prädiktor in Frage kommen. Ein erhöhter $p\text{CO}_{2(24h)}$ in Verbindung mit einem geringeren Risiko einer postop. Komplikation scheint nicht plausibel und daher bezüglich des prädiktiven Werts fraglich.

PAPm_{(24h)(48h)}, PVR_{(24h)(48h)}: Der PAPm und der PVR 24 h und 48 h postop. wurden signifikant ($p < 0,05$) getestet und für große Werte zeigte sich ein erhöhtes Risiko bezüglich postop. Komplikationen. Da der PAPm_{(24h)(48h)} und der PVR_{(24h)(48h)} bezüglich der 30-Tages-Letalität, welche mit den postop. Komplikationen verknüpft ist, multivariat signifikant getestet wurden sind sie als Prädiktoren bezüglich einer post. Komplikation denkbar.

5.9 Diskussion der Prädiktoren bezüglich der Liegezeit auf der Intensivstation

5.9.1 Diskussion präop. Prädiktoren

Gewicht, BMI, BSA: Das Gewicht, der BMI und die BSA wurden signifikant ($p < 0,05$) getestet und zeigten für größere Werte ein geringeres Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h und > 48 h. Inwieweit das Gewicht und die damit assoziierten Variablen BMI und BSA sich prädiktiv bezüglich verlängerter Beatmungszeiten verhalten, kann derzeit nur spekuliert werden. Die BSA wurde interessanterweise bezüglich einer prolongierten Beatmungszeit nach koronarer Bypasschirurgie als möglicher Prädiktor erwähnt [158].

NYHA: Die NYHA Stadien 2 und 3 in Bezug auf das NYHA Stadium 4 wurden signifikant ($p < 0,05$) getestet. Die NYHA Stadien 2 und 3 in Bezug auf das NYHA Stadium 4 zeigten ein niedrigeres Risiko bezüglich einer Beatmungszeiten > 24 h und > 48 h. Das NYHA Stadium, welcher die funktionelle Belastbarkeit der Patienten abschätzt, scheint als Prädiktor bezüglich einer verlängerten Beatmungszeit durchaus plausibel. Das NYHA Stadium wurde im Weiteren bereits als möglicher Prädiktor bezüglich einer prolongierten Beatmungszeit nach koronarer Bypasschirurgie [158] und generell nach kardiochirurgischen Eingriffen [33, 148, 150]

beschrieben.

art. Hypert., HLP, DM, zus. H-VE: Die art. Hypert. wurde signifikant ($p < 0,05$) bezüglich der Beatmungszeiten > 24 h und 48 h, die HLP, der DM und ein zus. Eingr. wurden signifikant ($p < 0,05$) bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h getestet. Die art. Hypert., die HLP und der DM wiesen ein geringeres Risiko und eine zus. H-VE ein erhöhtes Risiko bezüglich prolongierter Beatmungszeiten auf. Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse scheint am ehesten die art. Hypert. bezüglich eines möglich prädiktiven Werts interessant. Die art. Hypert. wurde ebenfalls bezüglich einer verlängerten Beatmungszeit nach koronarer Bypasschirurgie [158] und generell nach kardiochirurgischen Eingriffen [150] als möglicher Prädiktor beschrieben. Eine weitere Studie konnte die art. Hypert. jedoch nicht als Prädiktor identifizieren [33].

rez. LE: Die rez. LE wurde signifikant ($p < 0,003$) getestet und zeigte ein erhöhtes Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h und > 48 h. Eine rez. LE in der Vorgeschichte wäre als möglicher Prädiktor denkbar.

ASAT, ALAT, ChE, Quick: Die ASAT, die ALAT und die ChE wurden signifikant ($p < 0,05$) bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h und > 48 h und der Quick bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h getestet. Höhere Werte der ASAT, der ALAT und der ChE zeigten ein geringeres und der Quick ein erhöhtes Risiko bezüglich einer prolongierten Beatmungszeit. Die Ergebnisse der Transaminasen, der ChE und des Quick verhalten sich in Bezug auf die Auswertung der Leberfunktion diskordant, weshalb eine Interpretation bezüglich möglich prädiktiver Werte schwierig erscheint.

PAPm, PVR, HZV: Der PAPm wurde signifikant ($p = 0,005$) bezüglich einer Beatmungszeit > 48 h, der PVR bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h und 48 h ($p = 0,006$ & $< 0,0001$) und der HZV bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h ($p = 0,044$) detektiert. Größere Werte des PAPm und des PVR zeigten ein gesteigertes, des HZV ein geringeres Risiko bezüglich prolongierter Beatmungszeiten. Der PAPm und der PVR sind als Prädiktoren denkbar, wobei vergleichende Studie noch abzuwarten sind.

5.9.2 Diskussion peri- und postop. Prädiktoren

CPB, HCA, AXC, OP Zeit: Der CPB, der HCA, die AXC und die OP Zeit wurden signifikant ($p < 0,05$) getestet und zeigten für längere Zeiten ein erhöhtes Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h und > 48 h. Ein prädiktiver Wert bezüglich der genannten Variablen scheint plausibel. Die Zeit der AXC und des CPB wurde ebenfalls bereits bei koronarer Bypasschirurgie [158] und die Zeit des CPB allgemein nach kardiochirurgischen Eingriffen [33, 148] als Prädiktor bezüglich einer prolongierten Beatmungszeit beschrieben.

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten wurde signifikant ($p < 0,007$) getestet und zeigte ein geringeres Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 24 und > 48 h. Die Anzahl an desobliterierten Segmenten scheint als Prädiktor einer prolongierten Beatmungszeit denkbar, zumal sie in weiteren Prädiktorenanalysen detektiert wurde (siehe 8.1.2).

zus. Eingr.: Ein zus. Eingr. wurde signifikant ($p = 0,007$) getestet und zeigte ein größeres Risiko bezüglich einer Beatmungszeit > 24 h. Da das Ergebnis nur für eine Beatmungszeit > 24 h detektiert wurde ist der prädikative Wert fraglich.

5.10 Diskussion der Prädiktoren bezüglich einer postop. res. pH

5.10.1 Diskussion präop. Prädiktoren

Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI, BSA: Das Alter und der BMI wurde signifikant ($p = 0,0001$ & $0,01$) bezüglich des $PVR_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$, das Geschlecht ($p < 0,05$), das Gewicht ($p < 0,05$) und die BSA ($p < 0,05$) bezüglich des $PAPm_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$ und des $PVR_{(48h)} > 150 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ & $> 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ nachgewiesen. Die BSA wies noch zusätzlich ein signifikantes ($p = 0,019$) Ergebnis bezüglich des $PAPm_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$ auf. Für ältere Patienten zeigte sich ein erhöhtes Risiko bezüglich des $PVR_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$. Das Alter ist bei dem einzelnen Ergebnis eher nebensächlich. War der Patient ein Mann und für ein größeres Gewicht, einen größeren BMI und eine größere BSA zeigte sich jeweils ein geringeres Risiko der Überschreitung des jeweilig untersuchten Schwellenwerts. Interessanterweise ist das männliche Geschlecht, trotz vorherrschender Prädominanz (54,9 %), mit einem geringeren Risiko bezüglich einer res. pH verbunden. Dies zeigte ebenfalls eine Vorläuferstudie dieser Arbeit multivariat [107]. In einer anderen Studie wurde das Typ III Stadium der CTEPH

nach JAMIESON (Fibrose, intimale Gewebeverdickung mit oder ohne organisierten Thrombus in den distalen Segmentarterien) überwiegend bei Frauen festgestellt [22, 90, 178]. Da davon ausgegangen wird, dass eine res. pH möglicherweise durch eine distale Gefäßbeteiligung verursacht werden kann, die für den Operateur schwer erreichbar ist, ist diese Beobachtung interessant. Darüber hinaus zeigt die idiopathische pH im Gegensatz zur CTEPH/CTED eine weibliche Prädominanz [143]. Letztlich scheint das Geschlecht vermutlich einen prädiktiven Wert zu besitzen und gerade im Hinblick auf eine res. pH sollte auf die weiblichen Patienten besonders geachtet werden. Das Gewicht und die BSA wurden ebenfalls bezüglich der Liegezeit auf der Intensivstation detektiert (siehe 5.9.1) und durch eine Vorläuferstudie dieser Arbeit univariat signifikant detektiert [107]. Der prädiktive Wert ist schwer einzuschätzen, zumal der BMI, welcher mit dem Gewicht und der BSA mathematisch verknüpft ist, nur bezüglich des $PVR_{(48h)} > 300 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ nachgewiesen wurde.

6MWT: Der 6MWT wurde signifikant ($p = 0,035$) bezüglich des $PVR_{(48h)} > 300 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ für längere Gehstrecken mit einem geringeren Risiko detektiert. Aufgrund des einzelnen Ergebnis ist ein prädiktiver Wert des 6MWT anzuzweifeln.

NYHA: Das NYHA Stadium 2 in Bezug auf das NYHA Stadium 4 wurde signifikant ($p = 0,046$) bezüglich des $PVR_{(48h)} > 300 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ und das NYHA Stadium 3 in Bezug auf das NYHA Stadium 4 für einen $PAPm_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$ & $> 40 \text{ mmHg}$ ($p = 0,043$ & $0,014$) detektiert. Die NYHA Stadien 2 und 3 zeigten jeweils in Bezug auf die Überschreitung des genannten Schwellenwerts im Vergleich zum NYHA Stadium 4 ein geringeres Risiko. Der prädiktive Wert des NYHA Stadiums scheint einen plausiblen Einfluss auf die postop. res. pH zu haben, da er eine präop. schlechtere funktionelle Belastbarkeit der Patienten widerspiegelt.

HLP: Die HLP wurde signifikant ($p = 0,04$) bezüglich des $PVR_{(48h)} > 150 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ bestimmt und zeigte ein geringeres Risiko. Da es sich um einen so isolierten Nachweis handelt ist der prädiktive Wert der HLP fraglich.

rez. LE: Die rez. LE wurde signifikant ($p = 0,018$) bezüglich des $PAPm_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$ mit einem gesteigerten Risiko detektiert. Die rez. LE wäre als Prädiktor denkbar, jedoch schwächt der fehlende Nachweis den prädiktiven Wert bezüglich der Schwellenwerte des $PVR_{(48h)}$.

Kreatinin, Hst: Das Kreatinin und der Hst wurden signifikant ($p < 0,05$) bezüglich des $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$ und des $\text{PVR}_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ detektiert und zeigten für größere Werte ein gesteigertes Risiko. Der fehlende Nachweis bezüglich des $\text{PAPm}_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$ schwächt den prädiktiven Wert beider Variablen.

ASAT, ALAT, γ GT, Bilirubin, ChE: Die ASAT und die ALAT wurden signifikant ($p = 0,0003$ & $0,001$) bezüglich des $\text{PAPm}_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$, der γ GT, das Bilirubin und die ChE ($p < 0,05$) bezüglich des $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$ detektiert. Für die Transaminasen und die ChE zeigte sich ein geringeres, für den γ GT und das Bilirubin ein gesteigertes Risiko die jeweiligen Schwellenwerte zu überschreiten. Der prädiktive Wert der genannten Variablen ist fraglich, da die Transaminasen gleich der Intensivstation (siehe 5.9.1) ein eher unerwartetes Risikoprofil zeigen.

pro BNP: Der pro BNP wurde signifikant ($p = 0,019$) bezüglich des $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$ und des $\text{PVR}_{(48h)} > 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ bestimmt und es zeigte für größere Werte ein größeres Risiko. Da der pro BNP nicht für einen $\text{PAPm}_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$ nachgewiesen wurde scheint der prädiktive Charakter eher eingeschränkt.

pO₂, FEV₁, VC: Der pO₂ wurde signifikant ($p = 0,015$ & $0,045$) bezüglich des $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$ & $> 40 \text{ mmHg}$, die FEV₁ ($p < 0,05$) und die VC ($p < 0,05$) bezüglich des $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$ und $\text{PVR}_{(48h)} > 150 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ & $> 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ detektiert. Für größere Werte der Variablen zeigten diese ein geringeres Risiko den jeweiligen Schwellenwert zu überschreiten. Die FEV₁ wurde univariat durch eine Vorläuferstudie dieser Arbeit detektiert [107]. Interessanterweise wurde der pO₂ ebenfalls bezüglich der 30-Tages-Letalität (siehe 5.7.1) als Prädiktor detektiert, wenngleich der prädiktive Charakter fraglich bleibt. Ein Einfluss einer obstruktiven Ventilationsstörung, wie bei den Prädiktoren bezüglich einer postop. Komplikation beschrieben (siehe 5.8.1), könnte dennoch bestehen.

PAPm, PVR, HZV, HI: Der PAPm, der PVR, das HZV und der HI wurden signifikant ($p < 0,05$) bezüglich des $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$, des $\text{PVR}_{(48h)} > 150 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ & $> 300 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ und der PVR ($p = 0,001$) und das HZV ($p = 0,023$) noch zusätzlich bezüglich des $\text{PAPm}_{(48h)} > 40 \text{ mmHg}$ detektiert. Der PAPm und der PVR zeigten bezüglich der jeweiligen Schwellenwerte für größere Werte ein gesteigertes, das HZV und der HI für

größere Werte ein geringeres Risiko diese zu überschreiten. Der PAPm und der PVR wurden ebenfalls durch eine Vorläuferstudie dieser Arbeit im Falle des PVR univariat und im Falle des PAPm multivariat [107] detektiert. Trotz der signifikanten Verbesserung der Hämodynamik, welche im Rahmen der Lebensqualität nach PTE beschrieben wurde (siehe 5.4), scheint es durchaus plausibel, dass eine postop. res. pH eher bei Patienten auftritt, bei denen sich bereits präop. eine manifeste pH zeigte. Der prädiktive Wert wird zudem durch den multivariat signifikanten Einfluss der präop. Hämodynamikvariablen auf die 30-Tages-Letalität (siehe 5.7.1) gestärkt, da die 30-Tages-Letalität in 70,7 % eine res. pH zeigte (siehe 5.4.3) und die postop. Hämodynamikvariablen ebenfalls mit der 30-Tages-Letalität assoziiert sind (siehe 5.7.2).

5.10.2 Diskussion peri- und postop. Prädiktoren

CPB, HCA, AXC, OP Zeit: Der CPB, der HCA und die AXC wurden signifikant ($p < 0,05$) bezüglich des $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$ & $> 40 \text{ mmHg}$ und im Falle des CPB ($p = 0,009$) noch zusätzlich bezüglich des $\text{PVR}_{(48h)} > 300 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ getestet. Die OP Zeit wurde lediglich bezüglich des $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$ signifikant (0,0002) detektiert. Für längere Zeiten zeigten die Variablen ein größeres Risiko die Schwellenwerte zu überschreiten. Interessanterweise zeigen die genannten Variablen einen nahezu isolierten Einfluss auf die Schwellenwerte des $\text{PAPm}_{(48h)}$. Letztlich bleibt der prädiktive Wert der genannten Variablen bezüglich einer postop. res. pH fraglich.

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten wurde signifikant ($p < 0,0001$) bezüglich des $\text{PAPm}_{(48h)} > 25 \text{ mmHg}$ & $> 40 \text{ mmHg}$ und des $\text{PVR}_{(48h)} > 300 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ getestet. Je mehr Segmente desobliteriert wurden, umso größer war das Risiko die angegebenen Schwellenwerte zu überschreiten. Die Anzahl an desobliterierten Segmenten wurde von der Vorläuferstudie dieser Arbeit bereits multivariat detektiert [107]. Der prädiktive Wert der Anzahl an desobliterierten Segmenten wird durch das multivariate Ergebnis der Prädiktorenanalyse bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf (siehe 5.6.2) und letztlich auch durch das uni- und multivariate Ergebnis der Prädiktorenanalyse bezüglich der 30-Tages-Letalität (siehe 5.7.2) und bezüglich des Langzeitüberlebens (siehe 5.5.2) gestärkt. Weitere Zusammenhänge der res. pH mit angestellten Beobachtungen wurden bereits erwähnt (siehe 5.6.2).

Intubationszeit, $pCO_{2(24h)}$: Die Intubationszeit wurde signifikant ($p < 0,0001$ & $p = 0,008$) bezüglich des $PAPm_{(48h)} > 25$ mmHg & > 40 mmHg und der $pCO_{2(24h)}$ ($p = 0,005$) bezüglich des $PAPm_{(48h)} > 25$ mmHg detektiert. Für längere Intubationszeiten zeigte sich ein größeres und für größere Werte des $pCO_{2(24h)}$ ein geringeres Risiko bezüglich eines Überschreitens der genannten Schwellenwerte. Der prädiktive Wert der Ergebnisse ist fraglich, da es sich in beiden Fällen um isolierte Ergebnisse handelt.

$PAPm_{(24h)}$, $PVR_{(24h)}$, $HZV_{(24h)}$, $HI_{(24h)}$: Bezüglich der postop. Hämodynamik konnten lediglich die 24 h Werte verwendet werden, da die 48 h Werte zur Generierung der Schwellenwerte benutzt wurden. Der $PAPm_{(24h)}$, der $PVR_{(24h)}$ und der $HZV_{(24h)}$ wurden signifikant ($p < 0,05$) bezüglich des $PAPm_{(48h)} > 25$ mmHg & > 40 mmHg und des $PVR_{(48h)} > 150$ dyn*s*cm⁻⁵ & > 300 dyn*s*cm⁻⁵ getestet. Der $HI_{(24h)}$ wurde mit Ausnahme des $PAPm_{(48h)} > 40$ mmHg ebenfalls für die angegebenen Schwellenwerte signifikant ($p < 0,05$) getestet. Für größere Werte des $PAPm_{(24h)}$ und des $PVR_{(24h)}$ zeigte sich ein gesteigertes und für größere Werte des $HZV_{(24h)}$ und der $HI_{(24h)}$ ein vermindertes Risiko die genannten Schwellenwerte zu überschreiten. Dass die 24 h postop. Hämodynamik mit der 48 h postop. Hämodynamik prädiktiv verbunden ist, scheint nicht sonderlich verwunderlich. Der $HI_{(24h)}$ wurde nicht und das $HZV_{(24h)}$ nur univariat in der Prädiktorenanalyse bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf (siehe 5.6.2) detektiert. Der prädiktive Wert des $HZV_{(24h)}$ und des $HI_{(24h)}$ ist demnach fraglich, aber denkbar.

5.11 Diskussion der Prädiktoren bezüglich schlechter Langzeitergebnisse

5.11.1 Diskussion präop. Prädiktoren

Alter, Geschlecht, BSA: Das Alter wurde signifikant ($p < 0,05$) bezüglich eines $6MWT_{(FUP)} < 450$ m und eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg & > 50 mmHg detektiert. Je älter ein Patient zum OP Zeitpunkt war, desto größer zeigte sich das Risiko eines Über- oder Unterschreitens der genannten Schwellenwerte. War der Patient männlich so zeigte sich ein signifikant ($p = 0,021$) geringeres Risiko einen $6MWT_{(FUP)} < 450$ m zu unterschreiten. Die BSA wurde isoliert bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg detektiert ($p = 0,017$) und zeigte für größere Werte ein geringeres Risiko einen $RVSP_{(FUP)}$ von 35 mmHg zu überschreiten.

Der Einfluss des Alters auf den $6\text{MWT}_{(FUP)}$ ist letztlich auch aufgrund einer natürlichen Leistungsabnahme mit steigendem Alter erklärbar. Dieser plausible Einfluss wird bei Empfehlungen zur Auswertung des 6MWT bezüglich der unteren Gehstrecken berücksichtigt. Für Patienten ab dem 40 Lebensjahr wird eine untere Grenze der Gehstrecke von 450 m und für Patienten ab dem 80 Lebensjahr äquivalent 250 m angegeben [76]. Das Alter wird demnach einen vernachlässigbar prädiktiven Wert bezüglich eines $6\text{MWT}_{(FUP)} < 450$ m besitzen. Dass das Alter bezüglich des $\text{RVSP}_{(FUP)}$ einen prädiktiven Wert besitzt, ist denkbar, wobei es bezüglich der Prädiktorensuche einer res. pH im Langzeitverlauf nur univariat signifikant ($p = 0,010$) detektiert wurde (siehe 5.6.1). Der prädiktive Wert des Geschlechts auf den $6\text{MWT}_{(FUP)}$ ist gering, da ein geschlechtsspezifischer Unterschied der Gehstrecken präop. und in der Nachuntersuchung bestand. Die männlichen Patienten erreichten präop. im Mittel eine Gehstrecke von $364,95 \pm 127,01$ m und in der Nachuntersuchung im Mittel $440,98 \pm 120,70$ m. Die Frauen zeigten hingegen im Mittel präop. Gehstrecken von $326,29 \pm 127,01$ m und in der Nachuntersuchung $404,70 \pm 121,70$ m. Die BSA ist aufgrund des isolierten Ergebnis und ohne Nachweis der mathematisch verknüpften Variablen der BSA und des Gewichts zu vernachlässigen.

6MWT: Der 6MWT wurde signifikant ($p < 0,00001$ & $0,028$) bezüglich eines $6\text{MWT}_{(FUP)} < 450$ m und eines $\text{NYHA}_{(FUP)} > 2$ detektiert und zeigte für längere Gehstrecken ein geringeres Risiko. Der prädiktive Wert des 6MWT in Bezug auf den $6\text{MWT}_{(FUP)}$ ist plausibel, da in der Nachuntersuchung signifikant längere Gehstrecken erreicht wurden (siehe 5.4.7). Der Bezug zu einem $\text{NYHA}_{(FUP)} > 2$ scheint ebenfalls plausibel. Mehrere Studien beschreiben eine signifikante Trennschärfe des 6MWT bezüglich der NYHA Stadien 2 und 3 [21, 66, 120, 144, 153]. Über eine längere präop. Gehstrecke, welche eine bessere funktionelle Belastbarkeit des Patienten beschreibt, könnte demnach nach den Ergebnissen die funktionelle Belastbarkeit im Langzeitüberleben abgeschätzt werden.

Rauchen, zus. H-VE: Inhalativen Nikotinkonsum und eine zus. H-VE wurden signifikant ($p = 0,008$ & $0,023$) bezüglich eines $6\text{MWT}_{(FUP)} < 450$ m getestet. Ein Patient mit einer Raucheranamnese zeigte ein geringeres und mit einer zus. H-VE ein größeres Risiko eines $6\text{MWT}_{(FUP)} < 450$ m. Das Ergebnis bezüglich einer Raucheranamnese scheint nicht plausibel und der prädiktive Wert fraglich. Dass eine zus. H-VE mit einem geringeren $6\text{MWT}_{(FUP)}$ einhergehen könnte, ist vorstellbar, da sich der 6MWT bei Herzinsuffizienz [131] und pH [142, 154, 197] bereits als Prädiktor bezüglich der Morbidität und Letalität bewährt hat und

letztlich auch der Einschätzung einer Herzinsuffizienz dient [76]. Mit Hilfe des 6MWT wird die Belastbarkeit von Patienten mit Herzerkrankungen verschiedener Entität mittlerweile gängig abgeschätzt [7, 21, 65, 66, 120]. Im Umkehrschluss ist demnach eine zus. H-VE als Prädiktor eines $6\text{MWT}_{(FUP)} < 450 \text{ m}$ vorstellbar.

Thrombophilie, rez. LE: Die Thrombophilie wurde signifikant ($p = 0,037$) bezüglich eines $6\text{MWT}_{(FUP)} < 450 \text{ m}$ und die rez. LE ($p = 0,029$) bezüglich eines $\text{RVSP}_{(FUP)} > 35 \text{ mmHg}$ getestet. Ein Einfluss einer Thrombophilie auf die Gehstrecke ist zwar vorstellbar, wobei der prädiktive Wert beider Ergebnisse fraglich ist.

ALAT, γ GT, ChE: Die ALAT, der γ GT und die ChE wurden signifikant ($p < 0,05$) bezüglich eines $\text{RVSP}_{(FUP)} > 35 \text{ mmHg}$ und der γ GT ($p = 0,049$) noch zusätzlich bezüglich eines $\text{RVSP}_{(FUP)} > 50 \text{ mmHg}$ detektiert. Für größere Werte zeigte die ALAT und die ChE ein geringeres, der γ GT ein größeres Risiko die angegebenen Schwellenwerte zu überschreiten. Aufgrund der vereinzelt Ergebnisse ist der prädiktive Wert der angegebenen Variablen insgesamt vernachlässigbar.

$p\text{O}_2$: Der $p\text{O}_2$ zeigte für größere Werte ein signifikant ($p = 0,038$) gesteigertes Risiko bezüglich eines $\text{pro BNP}_{(FUP)} > 1799 \text{ pg/ml}$. Der $p\text{O}_2$ kommt bei diesem einzelnen Ergebnis als Prädiktor weniger in Frage.

FEV_1 , VC: Die FEV_1 und die VC wurden signifikant ($p < 0,05$) bezüglich eines $6\text{MWT}_{(FUP)} < 450 \text{ m}$, eines $\text{NYHA}_{(FUP)} > 2$ und eines $\text{RVSP}_{(FUP)} > 35 \text{ mmHg} \& > 50 \text{ mmHg}$ getestet und zeigten für größere Werte jeweils ein geringeres Risiko eines Über- oder Unterschreitens der genannten Schwellenwerte. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine obstruktive Ventilationsstörung mit insgesamt schlechteren Ergebnissen im Langzeitverlauf verbunden ist. Interessant ist, dass die FEV_1 und die VC univariat signifikant bezüglich der Prädiktorenanalysen des Langzeitüberlebens ($p = 0,0069 \& 0,0120$) (siehe 5.5.1), der res. pH im Langzeitverlauf ($p = 0,003 \& 0,002$), der 30-Tages-Letalität ($p = 0,005 \& 0,014$) (siehe 5.7.1), postop. Komplikationen ($p = 0,008 \& 0,047$) und einzelner Schwellenwerte der post. res. pH ($p < 0,05$) (siehe 5.10.1) detektiert wurden. Insgesamt scheint die Morbidität und Letalität nach PTE bei einer obstruktiven Lungenerkrankung erhöht zu sein, welches bereits

durch eine Vorläuferstudie dieser Arbeit vermutet wurde [107]. Zur weiteren Bewertung der Ergebnisse sollten vergleichbare Studien abgewartet werden.

PVR: Der PVR zeigte für größere Werte ein signifikant ($p = 0,039$) gesteigertes Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg. Bei diesem isolierten Ergebnis scheint die präop. Hämodynamik keinen relevanten prädiktiven Charakter bezüglich der Langzeitergebnisse zu besitzen.

5.11.2 Diskussion peri- und postop. Prädiktoren

CPB, HCA, AXC, OP Zeit: Der HCA wurde signifikant ($p = 0,012$ & $0,038$) bezüglich eines $pro\ BNP_{(FUP)} > 1200$ pg/ml & > 1799 pg/ml und die OP Zeit ($p = 0,007$) bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg detektiert. Für längere Zeitintervalle zeigte der HCA ein geringeres und die OP Zeit ein gesteigertes Risiko bezüglich eines Überschreitens der Schwellenwerte. Der Einfluss der HCA auf den $pro\ BNP_{(FUP)}$ scheint nicht plausibel und der Einfluss der OP Zeit auf den $RVSP_{(FUP)}$ ist bei isoliertem Ergebnis eher vernachlässigbar.

Extraktion: Die Anzahl an desobliterierten Segmenten zeigte einen signifikanten ($p < 0,05$) Einfluss bezüglich eines $NYHA_{(FUP)} > 2$, eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg & > 50 mmHg und eines $pro\ BNP_{(FUP)} > 1200$ pg/ml. Je mehr Segmente desobliteriert wurden, desto geringer war das Risiko bezüglich eines Überschreitens der genannten Schwellenwerte. Der prädiktive Wert bezüglich einer res. pH im Langzeitverlauf wurde bereits diskutiert (siehe 5.6.2). Wenn man davon ausgeht, dass eine res. pH durch eine periphere Gefäßbeteiligung bedingt sein kann (siehe 5.4.3) und im Verlauf weiter peripher gelegene Gefäßbereiche erreicht wurden, könnte dies die besseren $RVSP_{(FUP)}$ Ergebnisse erklären. Der Einfluss auf den $NYHA_{(FUP)}$ und den $pro\ BNP_{(FUP)}$ weist eventuell auf eine mit der Anzahl an desobliterierten Segmenten verknüpfte verbesserte kardiale Erholung hin.

zus. Eingr.: Der zus. Eingr. zeigte ein signifikant ($p = 0,028$) gesteigertes Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 50$ mmHg. Das isolierte Ergebnis und der bereits beschriebene eingeschränkte Nutzen eines zus. Eingr. als Prädiktor, da die Konsequenz eines nicht durchgeführten zus. Eingr. nicht abgeschätzt werden kann (siehe 5.5.2), limitieren die Aussagekraft.

Intubationszeit: Die Intubationszeit zeigte für längere Zeiten ein signifikant ($p = 0,035$) gesteigertes Risiko bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist durch das isolierte Ergebnis eingeschränkt.

PAPm_{(24h)(48h)}, PVR_{(24h)(48h)}, HZV_(24h), HI_(24h): Der PAPm_{(24h)(48h)} und der PVR_{(24h)(48h)} wurden signifikant ($p < 0,05$) bezüglich eines $NYHA_{(FUP)} > 2$, eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg & > 50 mmHg und eines $pro\ BNP_{(FUP)} > 1200$ pg/ml & > 1799 pg/ml detektiert und sie zeigten für größere Werte ein gesteigertes Risiko die aufgeführten Schwellenwerte zu überschreiten. Der PAPm_(24h) wurde noch zusätzlich ($p = 0,023$) für größere Werte mit einem gesteigerten Risikos bezüglich eines $6MWT_{(FUP)} < 450$ m getestet. Das HZV_(24h) und der HI_(24h) wurden signifikant ($p = 0,023$ & $0,027$) für einen $NYHA_{(FUP)} > 2$ und der HZV_(24h) noch zusätzlich ($p = 0,017$ & $0,046$) bezüglich eines $RVSP_{(FUP)} > 35$ mmHg & > 50 mmHg detektiert. Für größere Werte zeigten das HZV_(24h) und der HI_(24h) ein geringeres Risiko die genannten Schwellenwerte zu überschreiten. Die postop. Hämodynamikvariablen zeigten einen Einfluss in fast allen Prädiktorenuntersuchungen (siehe 8.1.2). Der Bezug des postop. PVR auf eine res. pH im Langzeitverlauf konnte bereits durch eine andere Studie multivariat gezeigt werden [166]. Die Verknüpfung der post. Hämodynamikergebnisse mit dem $NYHA_{(FUP)}$, dem $RVSP_{(FUP)}$ und dem $pro\ BNP_{(FUP)}$ sind plausibel, wobei der Einfluss auf den $6MWT_{(FUP)}$ bei einem isolierten Ergebnis vernachlässigt werden kann. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Untersuchung der Prädiktoren bezüglich eines Wiederbeginns einer medikamentösen Therapie [29]. In dieser wurden 187 von 748 (25 %) Patienten, für die postop. Daten vorlagen, im Langzeitverlauf, ungeachtet des Therapiebeginns, medikamentös nachbehandelt. Diese Studie identifizierte multivariat den postop. PAPm und PVR signifikant und das postop. HZV nicht signifikant. Das Ergebnis des HZV_(24h) und des HI_(24h) dieser Studie bezüglich des $NYHA_{(FUP)}$ sind plausibel da der NYHA letztlich ein funktioneller Wert zur Einschätzung einer Herzinsuffizienz ist. Der Einfluss des HZV_(24h) auf den $RVSP_{(FUP)}$ ist denkbar.

Komplikationen: Bei einer postop. Komplikation bestand ein signifikantes ($p = 0,034$) Risiko bezüglich eines $NYHA_{(FUP)} > 2$. Das Ergebnis ist denkbar, da eine post. Komplikation mit einer erhöhten Morbidität assoziiert sein kann. Das isolierte Ergebnis bezüglich des $NYHA_{(FUP)}$ schwächt allerdings den prädiktiven Charakter.

5.12 Diskussion der Lernkurve des Operators

5.12.1 Präop. Patientenvariablen

Über die Analyse der Subkohorten zeigte sich, dass im Verlauf signifikant ($p = 0,024$) zunehmend ältere Patienten operiert wurden. Die Mehrzahl der Patienten der Kohorte hatten zum Operationszeitpunkt bereits charakteristische Symptome und bereits 89,8 % ein NYHA Stadium ≥ 3 . Der Anteil der NYHA Stadien ≥ 3 nahm im Vergleich der Subkohorten signifikant ($p = 0,012$) ab. Den beschriebenen Trend des Alters und des NYHA Stadiums konnte ebenfalls eine weitere Studien zeigen [103]. Der 6MWT zeigte ebenfalls einen Trend hin zu längere Gehstrecken, welcher jedoch bei einem p -Wert von 0,200 nicht signifikant war. Der PAPm und der PVR, welche im Verlauf noch diskutiert werden, zeigten zudem einen zu den NYHA Stadien passenden Trend. Die Beobachtungen könnten mit einem steigenden Bewusstsein für die CTEPH/CTED und die Diagnose zusammenhängen. Einen weiteren Einfluss kann der zunehmende präop. Einsatz der medikamentösen Therapie, welcher ab der zweiten Kohorte bei circa der Hälfte der Patienten eingesetzt wurde, haben. Andere Studien geben bei deren Kohorten ebenfalls eine Zunahme der medikamentösen Vorbehandlung der CTEPH an [103, 124]. Die medikamentöse Vorbehandlung der CTEPH kann einerseits die Indikation der PTE verzögern [61, 94, 124] und spielt andererseits möglicherweise in Bezug auf die Progredienz der Mikroangiopathie und somit der res. pH. eine Rolle. Das signifikant ($p < 0,0001$) höhere Auftreten einer rez. LE in den früheren Kohorten kann ebenfalls mit dem beobachteten Trend der NYHA Stadien verknüpft sein. So sind bei rez. LE in Assoziation mit schlechteren NYHA Stadien schwerere und periphere Formen der CTEPH denkbar, lassen sich jedoch letztlich aufgrund fehlender Auswertung der Pulmonalisangiographie diesbezüglich nicht beurteilen.

5.12.2 Periop. Patientenvariablen

Die mittlere HCA Zeit nahm im Verlauf über die Subkohorten signifikant ($p < 0,0001$) ab. Dies wurde ebenfalls von weiteren Studie berichtet [91, 103]. Die Zeiten der OP, des CPB, der AXC zeigten ähnliche Trends ($p = 0,011$, $p = 0,00015$ und $p < 0,0001$). Die rückläufigen Zeiten hängen am ehesten mit einem Expertisenzuwachs des Operators zusammen. Initial wurde das Narbengewebe mit einer Pinzette gefasst und die Desobliteration mit einem spezifischen Endarteriektomiellöffel durchgeführt. Dies fordert einen häufigen Handwechsel der Instrumente, gerade wenn distale Segmente erreicht werden. Nach circa den ersten 200 Patienten wurde der

Enderteriekтомielöffel durch eine zweite Pinzette ersetzt, da hierbei kein Handwechsel erforderlich ist und somit zeitlich effektiver gearbeitet werden kann. Für einen Expertisenzuwachs sprechen ebenfalls die Zunahme an desobliterierten Segmenten zur zweiten und dritten Subkohorte und der signifikant ($p = 0,021$) häufiger simultan durchgeführte Herzklappenersatz beziehungsweise -rekonstruktion.

5.12.3 Postop. Patientenvariablen

Die Intubationszeit war in den letzten zwei Kohorten deutlich kürzer. Die Anzahl der Patienten mit einer Intubationszeit > 48 h zeigte sich trotz einer höheren Pneumonieinzidenz, re-OP bei Nachblutung und Nierenersatztherapie ($p = 0,0001$) signifikant rückläufig ($p < 0,0001$). Die verringerten Intubationszeiten können mit Veränderungen im intra- und postop. Management assoziiert sein. Interessanterweise sollte ein Reperfusionssödem in 10 % der Fälle auftreten [58], wobei es in der vorliegenden Kohorte nur insgesamt fünf Patienten betroffen hat. Diese geringe Inzidenz kann mit dem hämodynamischen Management assoziiert sein, bei dem strikt darauf geachtet wurde einen postop. PAPm < 30 mmHg einzuhalten. Letztlich wird der Unterschied der Inzidenzraten auch mit der Definition des Reperfusionssödems zusammenhängen. In dieser Studie wurde das Reperfusionssödem „lege artis“ im Rahmen des alveolären Lungenödems bei zunehmender Gefäßpermeabilität definiert, während sich andere Zentren auf eine Beatmungszeit > 24 h beschränkt haben [175]. In der letzten Kohorte wurden signifikant ($p = 0,0001$) mehr Patienten postop. dialysepflichtig. Dies kann mit dem restriktiven Flüssigkeitsmanagement assoziiert sein, welches im Rahmen des hämodynamischen Managements zur Prävention eines Reperfusionssödems eingesetzt wurde.

5.12.4 PAPm & PAPm_(48h)

Der PAPm zeigte präop. im Verlauf über die Subkohorten signifikant ($p < 0,0001$) niedrigere Werte, welche zu den Ergebnissen der NYHA Stadien passt. Für den PAPm_(48h) gilt ebenfalls eine signifikante ($p = 0,00059$) Reduktion über die Subkohorten. Die prä- und postop. Vergleiche des PAPm innerhalb der Subkohorten zeigen eine signifikante ($p < 0,0001$) Reduktion. Dies konnten in weiteren Studien gezeigt werden [29, 37, 54, 85, 103, 107, 125, 160, 173, 179]. Der präop. Trend zu besseren Werten passt zu den Beobachtungen des NYHA und kann in selber Weise interpretiert werden (siehe 5.12.1).

5.12.5 res. pH

Die res. pH gilt mit als wichtigste Komplikation der PTE. 29 von 41 (70,7 %) periop. Todesursachen waren mit einer res. pH assoziiert. Andere Zentren geben einen Anteil von 77,0 % an [91]. Über die Gesamtkohorte lag die Inzidenz einer res. pH bei 33,3 %, was 166 der 499 Patienten entspricht. Es wurde über die Subkohorten kein linear signifikanter Unterschied gefunden ($p = 0,15$), wobei sie sich nach der ersten Subkohorte von 38,6 % zu der Zweiten und Dritten auf 30,1 % und 31,1 % verbesserte. Im Verlauf wurden Patienten mit weiter distal gelegener Gefäßbeteiligung operiert, auch wenn das in der vorliegenden Studie in keiner Variablen erfasst wurde. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass sich die Anzahl an desobliterierten Segmenten hierzu passend reziprok verhält. Nach der ersten Subkohorte wurden im Schnitt ein bis eineinhalb Segmente mehr desobliteriert. Die beschriebene Verbesserung der res. pH Inzidenz scheint mit der Beobachtung verknüpft sein.

5.12.6 PVR & $PVR_{(48h)}$

Der präop. PVR zeigte über den Verlauf der Subkohorten analog zum PAPm signifikant ($p < 0,0001$) niedrigere Werte, welche ebenfalls zu der Beobachtung der NYHA Stadien passen. Bezüglich des $PVR_{(48h)}$ bestand kein Trend über den Verlauf der Subkohorten. Die präop. und postop. Vergleiche des PVR innerhalb der Subkohorten zeigte eine signifikante ($p < 0,0001$) Reduktion. Die signifikante Verbesserung des PVR über die Gesamtkohorte ebenfalls von zahlreichen weiteren Studien gezeigt werden [29, 37, 54, 85, 103, 107, 125, 173, 179]. Der präop. Trend der Subkohorten kann ebenfalls analog zu den Beobachtungen des PAPm und der NYHA Stadien interpretiert werden (siehe 5.12.1).

5.12.7 Langzeitüberleben und 30-Tages-Letalität

Die Betrachtung des Langzeitüberlebens der Subkohorten ist aufgrund der unterschiedlichen Zeitintervalle zwischen PTE und Nachuntersuchung eingeschränkt beurteilbar, aber zeigt dennoch weitgehend vergleichbare Ergebnisse. Auffällig ist jedoch der geringere initiale Abfall der jüngst operierten Subkohorte. Bezüglich der 30-Tages-Letalität liegen ältere und neuere Ergebnisse anderer Zentren vor, welche einen guten Vergleich ermöglichen. Das Zentrum in San Diego beschreibt in einer frühen Studie über 1 500 Patienten eine 30-Tages-Letalität von 4,4 % [91]. Für die letzten 500 Patienten einer neueren Studie mit nun insgesamt 2 700 Patienten

geben sie eine 30-Tages-Letalität von 2,2 % an [124]. CANNON et al. aus dem Papworth Krankenhaus in England zeigten für den ersten Teil ihrer Kohorte eine Letalität von 13,2 % und für die zweite Hälfte 2,4 % [29]. Weitere Studien beschrieben ebenfalls deutlich geringere 30-Tages-Letalitätsraten [37, 103, 126]. Diese Verbesserung der 30-Tages-Letalität konnte über den Vergleich der Subkohorten (siehe 57) ebenfalls gezeigt werden. Die HCA Zeit scheint einen Einfluss auf die 30-Tages-Letalitäten zu haben. JAMIESON et al. beobachteten ebenfalls für kürzere HCA Zeiten eine Reduktion der 30-Tages-Letalitätsraten [91]. Kongruent verhält sich die Prädiktorenanalysen der 30-Tages Letalität, welche die HCA Zeit bei einem p-Wert von 0,012 in der multivariaten Analyse signifikant detektiert hat (siehe 4.5.2). Mit Hilfe der ROC-Analyse wurde ein Schwellenwert der HCA Zeit bezüglich der 30-Tages-Letalität ermittelt und zeigte bei einem p-Wert von 0,0063 einen signifikanten Unterschied. Dieser lag bei 32,0 min mit einer Sensitivität von 66,7 % und Spezifität von 64,5 %. Letztlich wird die Veränderung des periop. Managements und der intensivmedizinischen Nachbetreuung ebenfalls einen Einfluss bezüglich der 30-Tages-Letalität haben.

5.13 Limitationen der Studie

Der am stärksten limitierende Faktor dieser Studie ist der retrospektiven Ansatz. Im Weiteren ist die Auswahl der Patienten, die für die PTE in Frage kommen, kompliziert und hat sich im Verlauf der Studienkohorte verändert. Neben dieser Inkongruenz enthält die Studie letztlich auch eine Selektionsbias. Circa ein Viertel der zugewiesenen Patienten kam nicht für eine PTE in Frage. Hauptgrund war eine zu gering angiographisch nachweisbare Gefäßbeteiligung von weniger als 10 Segmenten, obwohl der PAPm teilweise größer als 50 mmHg war. Die Vor- und Nachbehandlung mit Prostazyklin-Analoga, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und oder Phosphodiesterase-5-Inhibitoren haben vermutlich einen ungewollt zusätzlichen Effekt auf die Ergebnisse, da sie die pH signifikant verbessern können [11, 15, 57, 88, 156]. Zudem werden seit 2007 zusätzlich präop. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder Phosphodiesterase-5-Inhibitoren bei Hochrisikopatienten prophylaktisch eingesetzt. Im Rahmen der Prädiktorenanalyse wurde der Fokus auf die Interpretation multivariate Ergebnisse gelegt, wobei einzelne Univariate möglicherweise unterschätzt wurden. Die Bewertung bezüglich der res. pH ist schwierig, da ihre Ätiologie unklar bleibt und eine angiographische Auswertung, die hilfreich wäre, derzeit noch aussteht. Die Nachuntersuchung war nicht vollständig, da einzelne Patienten im Verlauf entweder unbekannt verzogen sind oder bei bereits Verstorbenen Angehörige eine Auskunft

versagt haben. Die genaue Todesursache konnte nicht bei allen Patienten eruiert werden. Die Zuordnung der Patienten mit unklarer Todesursache in die Gruppe 1 der unmittelbare Folge/Komplikation der PTE (siehe Tabelle 3) hat wahrscheinlich zu einer Überschätzung dieser Gruppe geführt. Ein weiterer limitierender Faktor ist die Tatsache, dass es sich bei der Nachuntersuchung um eine zeitlich inhomogene Datenerhebung und nicht um eine systematisch zeitlich geplante Nachuntersuchung handelt. Die Qualität der Patientenvariablen der Nachuntersuchung wird ebenfalls in Bezug auf die funktionellen Untersuchungen inhomogen sein. Gerade der RVSP, als nichtinvasiv gemessener Parameter, birgt mehrere untersucherabhängige Fehlerpotentiale. Letztlich liegen auch bezüglich der Konsequenz und Qualität der postop. Antikoagulation bezüglich des Langzeitverlaufs keine Daten vor.

5.14 Schlussfolgerungen

Die PTE ist eine sehr anspruchsvolle Operation, die dank ständiger Verbesserung mittlerweile mit einem akzeptablen Letalitätsrisiko und einer hohen Wahrscheinlichkeit einer klinischen Besserung durchgeführt werden kann. Da die PTE mit einer langen Lernkurve verbunden ist, sollte sie weiterhin nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Patienten, bei denen die OP Indikation bei noch geringem Progress der Erkrankung gestellt wurde profitieren ebenfalls deutlich von der PTE. Die Ergebnisse dieser Studie erlauben ein besseres Verständnis des Langzeitverlaufs nach PTE. Sie zeigen ein ausgezeichnetes Langzeitüberleben, mit hämodynamisch, funktionell und symptomatischer Besserung der Patienten. Die Ergebnisse bestätigen insgesamt den Goldstandard der PTE in der Behandlung der CTEPH/CTED. Patienten mit res. pH nach PTE sollten engmaschig nachuntersucht, eventuell reoperiert oder weitere Behandlungsmöglichkeiten, wie die BPA oder eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden. Die vorliegende Studie ermöglicht ein besseres und breites Verständnis der Prädiktoren rund um die PTE. Die Ergebnisse zeigen, dass ein besseres Langzeitüberleben von dem präop. NYHA, der Hämodynamik und einigen Laborparametern abhängig ist. Ebenso zeigen perioperative Variablen wie die Anzahl an desobliterierten Segmenten, die CPB Zeit und die postop. Hämodynamik gute prädiktive Eigenschaften. Die res. pH wurde maßgeblich von der Anzahl an desobliterierten Segmenten und der postop. Hämodynamik beeinflusst. Die Prädiktoren ermöglichen abzuschätzen, welche Patienten vermeintlich am meisten von der PTE profitieren und welche eine regelmäßige Nachuntersuchung, oder eine weitere Nachbehandlung nötig haben.

6 Literaturverzeichnis

- [1] ABE, Shinichiro ; ISHIDA, Keiichi ; MASUDA, Masahisa ; UEDA, Hideki ; KOHNO, Hiroki ; MATSUURA, Kaoru ; TAMURA, Yusaku ; WATANABE, Michiko ; MATSUMIYA, Goro: A prospective, randomized study of inhaled prostacyclin versus nitric oxide in patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. In: *General thoracic and cardiovascular surgery* 65 (2017), Nr. 3, S. 153–159. <http://dx.doi.org/10.1007/s11748-016-0724-2>. – DOI 10.1007/s11748-016-0724-2
- [2] ALIAS, Sherin ; REDWAN, Bassam ; PANZENBÖCK, Adelheid ; WINTER, Max P. ; SCHUBERT, Uwe ; VOSWINCKEL, Robert ; FREY, Maria K. ; JAKOWITSCH, Johannes ; ALIMOHAMMADI, Arman ; HOBOHM, Lukas ; MANGOLD, Andreas ; BERGMEISTER, Helga ; SIBILIA, Maria ; WAGNER, Erwin F. ; MAYER, Eckhard ; KLEPETKO, Walter ; HÖLZENBEIN, Thomas J. ; PREISSNER, Klaus T. ; LANG, Irene M.: Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 34 (2014), Apr, S. 810–819. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302991>. – DOI 10.1161/ATVBAHA.113.302991. – ISSN 1524–4636
- [3] ALLISON, P R. ; DUNNILL, M S. ; MARSHALL, R: Pulmonary embolism. In: *Thorax* 15 (1960), Dec, S. 273–283. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.15.4.273>. – DOI 10.1136/thx.15.4.273. – ISSN 0040–6376
- [4] ANDREASSEN, Arne K. ; RAGNARSSON, Asgrimur ; GUDE, Einar ; GEIRAN, Odd ; ANDERSEN, Rune: Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Heart (British Cardiac Society)* 99 (2013), Oct, S. 1415–1420. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303549>. – DOI 10.1136/heartjnl-2012-303549. – ISSN 1468–201X
- [5] AOKI, Tatsuo ; SUGIMURA, Koichiro ; NOCHIOKA, Kotaro ; MIURA, Masanobu ; TATEBE, Shunsuke ; YAMAMOTO, Saori ; YAOITA, Nobuhiro ; SUZUKI, Hideaki ; SATO, Haruka ; KOZU, Katsuya ; MIYATA, Satoshi ; SATOH, Kimio ; SHIMOKAWA, Hiroaki: Effects of Balloon Pulmonary Angioplasty on Oxygenation in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension – Importance of Intrapulmonary Shunt. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 80 (2016), Sep, S. 2227–2234. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0254>.

- DOI 10.1253/circj.CJ-16-0254. – ISSN 1347-4820
- [6] ARCHIBALD, C J. ; AUGER, W R. ; FEDULLO, P F. ; CHANNICK, R N. ; KERR, K M. ; JAMIESON, S W. ; KAPELANSKI, D P. ; WATT, C N. ; MOSER, K M.: Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 160 (1999), Aug, S. 523–528. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9808109>. – DOI 10.1164/ajrccm.160.2.9808109. – ISSN 1073-449X
- [7] ARMSTRONG, Paul W. ; MOE, Gordon W.: Medical advances in the treatment of congestive heart failure. In: *Circulation* 88 (1993), Nr. 6, S. 2941–2952. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.88.6.2941>. – DOI 10.1161/01.CIR.88.6.2941
- [8] AUGER, W. R. ; FEDULLO, P. F. ; MOSER, K. M. ; CHANNICK, R. N. ; KAPELANSKI, D. P. ; JAMIESON, S. W.: In-hospital mortality has decreased for patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy. In: *Am J Respir Crit Care Med* 153 (1996), Nr. 4, S. A92
- [9] AUGER, William R. ; KERR, Kim M. ; KIM, Nick H S. ; BEN-YEHUDA, Ori ; KNOWLTON, Kirk U. ; FEDULLO, Peter F.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Cardiology clinics* 22 (2004), Aug, S. 453–66, vii. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2004.04.006>. – DOI 10.1016/j.ccl.2004.04.006. – ISSN 0733-8651
- [10] AZARIAN, R ; WARTSKI, M ; COLLIGNON, M A. ; PARENT, F ; HERVÉ, P ; SORS, H ; SIMONNEAU, G: Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 38 (1997), Jun, 980–983. <http://jnm.snmjournals.org/content/38/6/980.long>. – ISSN 0161-5505
- [11] BADESCH, David B. ; McLAUGHLIN, Vallerie V. ; DELCROIX, Marion ; VIZZA, Carmine D. ; OLSCHESKI, Horst ; SITBON, Olivier ; BARST, Robyn J.: Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology* 43 (2004), Jun, S. 56S–61S. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.036>. – DOI 10.1016/j.jacc.2004.02.036. – ISSN 0735-1097
- [12] BAJC, M ; NEILLY, J B. ; MINIATI, M ; SCHUEMICHEN, C ; MEIGNAN, M ; JONSON, B: EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy : Part 2. Algorithms and clinical considerations for diagnosis of pulmonary emboli with V/P(SPECT) and MDCT. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 36 (2009),

- Sep, S. 1528–1538. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-009-1169-y>. – DOI 10.1007/s00259-009-1169-y. – ISSN 1619-7089
- [13] BAJC, M ; NEILLY, J B. ; MINIATI, M ; SCHUEMICHEN, C ; MEIGNAN, M ; JONSON, B ; COMMITTEE, EANM: EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy : Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 36 (2009), Aug, S. 1356–1370. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-009-1170-5>. – DOI 10.1007/s00259-009-1170-5. – ISSN 1619-7089
- [14] BARNES, Arlie R. ; YATER, Wallace M.: Failure of right ventricle due to ancient thrombus in the pulmonary arteries. In: *M. Clin. North America* 12 (1929), S. 1610
- [15] BARNETT, Christopher F. ; MACHADO, Roberto F.: Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. In: *Vascular health and risk management* 2 (2006), S. 411–422. <http://dx.doi.org/10.2147/vhrm.2006.2.4.411>. – DOI 10.2147/vhrm.2006.2.4.411. – ISSN 1176-6344
- [16] BARST, Robyn J. ; MCGOON, Michael ; TORBICKI, Adam ; SITBON, Olivier ; KROWKA, Michael J. ; OLSCHESKI, Horst ; GAINE, Sean: Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology* 43 (2004), Jun, S. 40S–47S. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.032>. – DOI 10.1016/j.jacc.2004.02.032. – ISSN 0735-1097
- [17] BELT, ThomasH.: Late sequelæ of pulmonary embolism. In: *The Lancet* 234 (1939), September, Nr. 6057, S. 730–733. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)62821-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)62821-0). – DOI 10.1016/S0140-6736(00)62821-0. – ISSN 0140-6736
- [18] BERGER, Rolf M F. ; BEGHETTI, Maurice ; HUMPL, Tilman ; RASKOB, Gary E. ; IVY, D D. ; JING, Zhi-Cheng ; BONNET, Damien ; SCHULZE-NEICK, Ingram ; BARST, Robyn J.: Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. In: *Lancet (London, England)* 379 (2012), Feb, S. 537–546. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61621-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61621-8). – DOI 10.1016/S0140-6736(11)61621-8. – ISSN 1474-547X
- [19] BERMAN, Marius ; HARDMAN, Gillian ; SHARPLES, Linda ; PEPKE-ZABA, Joanna ; SHEARES, Karen ; TSUI, Steven ; DUNNING, John ; JENKINS, David P.: Pulmonary endarterectomy: outcomes in patients aged >70. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 41

- (2012), Jun, S. e154–e160. <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezs188>. – DOI 10.1093/ejcts/ezs188. – ISSN 1873–734X
- [20] BERMAN, Marius ; TSUI, Steven ; VUYLSTEKE, Alain ; SNELL, Andrew ; COLAH, Simon ; LATIMER, Ray ; HALL, Roger ; ARROWSMITH, Joseph E. ; KNEESHAW, John ; KLEIN, Andrew A. ; JENKINS, David P.: Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. In: *The Annals of thoracic surgery* 86 (2008), Oct, S. 1261–1267. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.06.037>. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2008.06.037. – ISSN 1552–6259
- [21] BITTNER, Vera ; WEINER, Debra H. ; YUSUF, Salim ; ROGERS, William J. ; MCINTYRE, Kevin M. ; BANGDIWALA, Shrikant I. ; KRONENBERG, Marvin W. ; KOSTIS, John B. ; KOHN, Robert M. ; GUILLOTTE, Maureen: Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. In: *Jama* 270 (1993), Nr. 14, S. 1702–1707. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1993.03510140062030>. – DOI 10.1001/jama.1993.03510140062030
- [22] BLAUWET, Lori A. ; EDWARDS, William D. ; TAZELAAR, Henry D. ; MCGREGOR, Christopher G A.: Surgical pathology of pulmonary thromboendarterectomy: a study of 54 cases from 1990 to 2001. In: *Human pathology* 34 (2003), Dec, S. 1290–1298. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2003.07.003>. – DOI 10.1016/j.humpath.2003.07.003. – ISSN 0046–8177
- [23] BONDERMAN, D ; WILKENS, H ; WAKOUNIG, S ; SCHÄFERS, H-J ; JANS, P ; LINDNER, J ; SIMKOVA, I ; MARTISCHNIG, A M. ; DUDCZAK, J ; SADUSHI, R ; SKORO-SAJER, N ; KLEPETKO, W ; LANG, I M.: Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The European respiratory journal* 33 (2009), Feb, S. 325–331. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00087608>. – DOI 10.1183/09031936.00087608. – ISSN 1399–3003
- [24] BONDERMAN, Diana ; JAKOWITSCH, Johannes ; ADLBRECHT, Christopher ; SCHEMPER, Michael ; KYRLE, Paul A. ; SCHÖNAUER, Verena ; EXNER, Markus ; KLEPETKO, Walter ; KNEUSSL, Meinhard P. ; MAURER, Gerald ; LANG, Irene: Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Thrombosis and haemostasis* 93 (2005), Mar, S. 512–516. <http://dx.doi.org/10.1160/TH04-10-0657>. – DOI 10.1160/TH04-10-0657. – ISSN 0340–6245
- [25] BONDERMAN, Diana ; JAKOWITSCH, Johannes ; REDWAN, Bassam ; BERGMEIS-

- TER, Helga ; RENNER, Maria-Klara ; PANZENBÖCK, Heidi ; ADLBRECHT, Christopher ; GEORGOPOULOS, Apostolos ; KLEPETKO, Walter ; KNEUSSL, Meinhard ; LANG, Irene M.: Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 28 (2008), Apr, S. 678–684. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.156000>. – DOI 10.1161/ATVBAHA.107.156000. – ISSN 1524–4636
- [26] BONDERMAN, Diana ; SKORO-SAJER, Nika ; JAKOWITSCH, Johannes ; ADLBRECHT, Christopher ; DUNKLER, Daniela ; TAGHAVI, Sharokh ; KLEPETKO, Walter ; KNEUSSL, Meinhard ; LANG, Irene M.: Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Circulation* 115 (2007), Apr, S. 2153–2158. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661041>. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661041. – ISSN 1524–4539
- [27] BONDERMAN, Diana ; TURECEK, Peter L. ; JAKOWITSCH, Johannes ; WELTERMANN, Ansgar ; ADLBRECHT, Christopher ; SCHNEIDER, Barbara ; KNEUSSL, Meinhard ; RUBIN, Lewis J. ; KYRLE, Paul A. ; KLEPETKO, Walter ; MAURER, Gerald ; LANG, Irene M.: High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Thrombosis and haemostasis* 90 (2003), Sep, S. 372–376. <http://dx.doi.org/10.1160/TH03-02-0067>. – DOI 10.1160/TH03-02-0067. – ISSN 0340–6245
- [28] CABROL, C. H. ; CABROL, A. ; ACAR, J. ; GANDJBAKHCH, I. ; GUIRAUDON, G. ; LAUGHLIN, L. ; MATTEI, M. F. ; GODEAU, P. ; GRONDIN, P.: Surgical correction of chronic postembolic obstructions of the pulmonary arteries. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 76 (1978), Nr. 5, S. 620–628
- [29] CANNON, John E. ; SU, Li ; KIELY, David G. ; PAGE, Kathleen ; TOSHNER, Mark ; SWIETLIK, Emilia ; TREACY, Carmen ; PONNABERANAM, Anie ; CONDLIFFE, Robin ; SHEARES, Karen ; TABOADA, Dolores ; DUNNING, John ; TSUI, Steven ; NG, Choo ; GOPALAN, Deepa ; SCREATON, Nicholas ; ELLIOT, Charlie ; GIBBS, Simon ; HOWARD, Luke ; CORRIS, Paul ; LORDAN, James ; JOHNSON, Martin ; PEACOCK, Andrew ; MACKENZIE-ROSS, Robert ; SCHREIBER, Benji ; COGHLAN, Gerry ; DIMOPOULOS, Kostas ; WORT, Stephen J. ; GAINE, Sean ; MOLEDINA, Shahin ; JENKINS, David P. ; PEPKE-ZABA, Joanna: Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the

- United Kingdom National Cohort. In: *Circulation* 133 (2016), May, S. 1761–1771. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470>. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470. – ISSN 1524–4539
- [30] CARROLL, Douglas: Chronic obstruction of major pulmonary arteries. In: *The American journal of medicine* 9 (1950), Nr. 2, S. 175–185. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(50\)90020-9](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(50)90020-9). – DOI 10.1016/0002-9343(50)90020-9
- [31] CASTLEMAN, B.: Case records of Massachusetts general hospital. In: *N Engl J Med* 271 (1964), S. 1266–1269
- [32] CHITWOOD, Jr W. R. ; SABISTON, Jr D. C. ; WECHSLER, A. S.: Surgical treatment of chronic unresolved pulmonary embolism. In: *Clinics in chest medicine* 5 (1984), Nr. 3, S. 507–536
- [33] CISLAGHI, Francesca ; CONDEMI, Anna M. ; CORONA, Alberto: Predictors of prolonged mechanical ventilation in a cohort of 5123 cardiac surgical patients. In: *European journal of anaesthesiology* 26 (2009), May, S. 396–403. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0b013e3283232c69>. – DOI 10.1097/EJA.0b013e3283232c69. – ISSN 1365–2346
- [34] CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES, ATS C. f.: ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 166 (2002), Jul, S. 111–117. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>. – DOI 10.1164/ajrccm.166.1.at1102. – ISSN 1073–449X
- [35] CONDLIFFE, R ; KIELY, D G. ; GIBBS, J S R. ; CORRIS, P A. ; PEACOCK, A J. ; JENKINS, D P. ; GOLDSMITH, K ; COGHLAN, J G. ; PEPKE-ZABA, J: Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The European respiratory journal* 33 (2009), Feb, S. 332–338. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00092008>. – DOI 10.1183/09031936.00092008. – ISSN 1399–3003
- [36] CONDLIFFE, Robin ; KIELY, David G. ; GIBBS, J Simon R. ; CORRIS, Paul A. ; PEACOCK, Andrew J. ; JENKINS, David P. ; HODGKINS, Denise ; GOLDSMITH, Kim ; HUGHES, Rodney J. ; SHEARES, Karen ; TSUI, Steven S L. ; ARMSTRONG, Iain J. ; TORPY, Chantal ; CRACKETT, Rachel ; CARLIN, Christopher M. ; DAS, Clare ; COGHLAN, J G. ; PEPKE-ZABA, Joanna: Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 177 (2008), May, S. 1122–1127. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.177.5.1122>. – DOI 10.1164/ajrccm.177.5.1122. – ISSN 1073–449X

- [org/10.1164/rccm.200712-18410C](https://doi.org/10.1164/rccm.200712-18410C). – DOI 10.1164/rccm.200712-18410C. – ISSN 1535-4970
- [37] CORSICO, Angelo G. ; D'ARMINI, Andrea M. ; CERVERI, Isa ; KLERSY, Catherine ; ANSALDO, Elena ; NINIANO, Rosanna ; GATTO, Elena ; MONTEROSSO, Cristian ; MORSOLINI, Marco ; NICOLARDI, Salvatore: Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 178 (2008), Nr. 4, S. 419-424. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200801-1010C>. – DOI 10.1164/rccm.200801-1010C
- [38] COTE, C G. ; CASANOVA, C ; MARÍN, J M. ; LOPEZ, M V. ; PINTO-PLATA, V ; OCA, M M. ; DORDELLY, L J. ; NEKACH, H ; CELLI, B R.: Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. In: *The European respiratory journal* 31 (2008), Mar, S. 571-578. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00104507>. – DOI 10.1183/09031936.00104507. – ISSN 1399-3003
- [39] CRUZ, Kim I. I. ; BAKAEEN, Faisal G. ; WANG, Xing L. ; HUH, Joseph ; LEMAIRE, Scott A. ; COSELLI, Joseph S. ; CHU, Danny: Hypoalbuminemia and long-term survival after coronary artery bypass: a propensity score analysis. In: *The Annals of thoracic surgery* 91 (2011), Mar, S. 671-675. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.09.004>. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2010.09.004. – ISSN 1552-6259
- [40] DAILY, Pat O. ; AUGER, W R.: Historical perspective: surgery for chronic thromboembolic disease. In: *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 11 (1999), Apr, S. 143-151. [http://dx.doi.org/10.1016/S1043-0679\(99\)70007-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1043-0679(99)70007-9). – DOI 10.1016/S1043-0679(99)70007-9. – ISSN 1043-0679
- [41] DAILY, Pat O. ; DEMBITSKY, W. P. ; PETERSON, K. L. ; MOSER, K. M.: Modifications of techniques and early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 93 (1987), Feb, 221-233. <https://europepmc.org/abstract/med/3807398>. – ISSN 0022-5223
- [42] DAILY, Pat O. ; DEMBITSKY, Walter P. ; IVERSEN, Stein: Technique of Pulmonary Thromboendarterectomy for Chronic Pulmonary Embolism. In: *Journal of Cardiac Surgery* 4 (1989), Nr. 1, S. 10-24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8191.1989.tb00253.x>. – DOI 10.1111/j.1540-8191.1989.tb00253.x
- [43] DAILY, Pat O. ; DEMBITZSKY, W. P. ; IVERSEN, S. ; MOSER, K. M. ; AUGER, W.: Current early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmo-

- nary embolism. In: *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 4 (1990), Nr. 3, S. 117–21; discussion 122–3. [http://dx.doi.org/10.1016/1010-7940\(90\)90181-X](http://dx.doi.org/10.1016/1010-7940(90)90181-X). – DOI 10.1016/1010-7940(90)90181-X
- DAILY, Pat O. ; JOHNSTON, GG. ; SIMMONS, C.: Surgical management of chronic pulmonary embolism. In: *Thorac Cardiovasc Surg* 9:523-531 (1980)
- [44] DELCROIX, Marion ; LANG, Irene ; PEPKE-ZABA, Joanna ; JANSÁ, Pavel ; D'ARMINI, Andrea M. ; SNIJDER, Repke ; BRESSER, Paul ; TORBICKI, Adam ; MELLEMKJAER, Sören ; LEWCZUK, Jerzy ; SIMKOVA, Iveta ; BARBERÀ, Joan A. ; PERROT, Marc de ; HOEPER, Marius M. ; GAINE, Sean ; SPEICH, Rudolf ; GOMEZ-SANCHEZ, Miguel A. ; KOVACS, Gabor ; JAÏS, Xavier ; AMBROZ, David ; TREACY, Carmen ; MORSOLINI, Marco ; JENKINS, David ; LINDNER, Jaroslav ; DARTEVELLE, Philippe ; MAYER, Eckhard ; SIMONNEAU, Gérald: Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. In: *Circulation* 133 (2016), Mar, S. 859–871. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522>. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522. – ISSN 1524–4539
- [45] DEMONACO, Nicholas A. ; DANG, Qianyu ; KAPOOR, Wishwa N. ; RAGNI, Margaret V.: Pulmonary embolism incidence is increasing with use of spiral computed tomography. In: *The American journal of medicine* 121 (2008), Jul, S. 611–617. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.02.035>. – DOI 10.1016/j.amjmed.2008.02.035. – ISSN 1555–7162
- [46] DOR, V. ; JOURDAN, J. ; SCHMITT, R. ; SABATIER, M. ; ARNULF, J. J. ; KREITMANN, P.: Delayed pulmonary thrombectomy via a peripheral approach in the treatment of pulmonary embolism and sequelae. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 29 (1981), Nr. 04, S. 227–232. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1023482>. – DOI 10.1055/s-2007-1023482
- [47] ENGELMAN, Daniel T. ; ADAMS, David H. ; BYRNE, John G. ; ARANKI, Sary F. ; COLLINS JR, John J. ; COUPER, Gregory S. ; ALLRED, Elizabeth N. ; COHN, Lawrence H. ; RIZZO, Robert J.: Impact of body mass index and albumin on morbidity and mortality after cardiac surgery. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 118 (1999), Nr. 5, S. 866–873. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/>

- S0022-5223(99)70056-5. – DOI [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(99\)70056-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70056-5)
- [48] ENRIGHT, Paul L. ; MCBURNIE, Mary A. ; BITTNER, Vera ; TRACY, Russell P. ; MC-NAMARA, Robert ; ARNOLD, Alice ; NEWMAN, Anne B. ; STUDY, Cardiovascular H.: The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. In: *Chest* 123 (2003), Feb, S. 387–398. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.2.387>. – DOI 10.1378/chest.123.2.387. – ISSN 0012–3692
- [49] FEDULLO, P F. ; AUGER, W R. ; DEMBITSKY, W P.: Postoperative management of the patient undergoing pulmonary thromboendarterectomy. In: *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 11 (1999), Apr, S. 172–178. [http://dx.doi.org/10.1016/S1043-0679\(99\)70010-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1043-0679(99)70010-9). – DOI 10.1016/S1043-0679(99)70010-9. – ISSN 1043–0679
- [50] FEDULLO, P F. ; AUGER, W R. ; KERR, K M. ; RUBIN, L J.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The New England journal of medicine* 345 (2001), Nov, S. 1465–1472. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra010902>. – DOI 10.1056/NEJMra010902. – ISSN 0028–4793
- [51] FISHER, M R. ; CRINER, G J. ; FISHMAN, A P. ; HASSOUN, P M. ; MINAI, O A. ; SCHARF, S M. ; FESSLER, H E. ; GROUP, NETT R.: Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. In: *The European respiratory journal* 30 (2007), Nov, S. 914–921. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00033007>. – DOI 10.1183/09031936.00033007. – ISSN 0903–1936
- [52] FISHER, Micah R. ; FORFIA, Paul R. ; CHAMERA, Elzbieta ; HOUSTEN-HARRIS, Traci ; CHAMPION, Hunter C. ; GIRGIS, Reda E. ; CORRETTI, Mary C. ; HASSOUN, Paul M.: Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 179 (2009), Apr, S. 615–621. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200811-1691OC>. – DOI 10.1164/rccm.200811-1691OC. – ISSN 1535–4970
- [53] FREED, Darren H. ; THOMSON, Bruce M. ; BERMAN, Marius ; TSUI, Steven S. L. ; DUNNING, John ; SHEARES, Karen K. ; PEPKE-ZABA, Joanna ; JENKINS, David P.: Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 141 (2011), Nr. 2, S. 383–387. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.12.056>. – DOI <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.12.056>

- [54] FREED, Darren H. ; THOMSON, Bruce M. ; TSUI, Steven S. L. ; DUNNING, John J. ; SHEARES, Karen K. ; PEPKE-ZABA, Joanna ; JENKINS, David P.: Functional and haemodynamic outcome 1 year after pulmonary thromboendarterectomy. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 34 (2008), Nr. 3, S. 525–530. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.04.018>. – DOI 10.1016/j.ejcts.2008.04.018
- [55] FREY, Maria K. ; ALIAS, Sherin ; WINTER, Max P. ; REDWAN, Bassam ; STÜBIGER, Gerald ; PANZENBÖCK, Adelheid ; ALIMOHAMMADI, Arman ; BONDERMAN, Diana ; JAKOWITSCH, Johannes ; BERGMEISTER, Helga ; BOCHKOV, Valery ; PREISSNER, Klaus T. ; LANG, Irene M.: Splenectomy is modifying the vascular remodeling of thrombosis. In: *Journal of the American Heart Association* 3 (2014), Feb, S. e000772. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.113.000772>. – DOI 10.1161/JAHA.113.000772. – ISSN 2047–9980
- [56] FUKUI, Shigefumi ; OGO, Takeshi ; MORITA, Yoshiaki ; TSUJI, Akihiro ; TATEISHI, Emi ; OZAKI, Kumi ; SANDA, Yoshihiro ; FUKUDA, Tetsuya ; YASUDA, Satoshi ; OGAWA, Hisao ; NAKANISHI, Norifumi: Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. In: *The European respiratory journal* 43 (2014), May, S. 1394–1402. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00012914>. – DOI 10.1183/09031936.00012914. – ISSN 1399–3003
- [57] GABBAY, Eli ; FRASER, John ; MCNEIL, Keith: Review of bosentan in the management of pulmonary arterial hypertension. In: *Vascular health and risk management* 3 (2007), 887–900. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2350123/>. – ISSN 1176–6344
- [58] GALIÈ, Nazzareno ; HUMBERT, Marc ; VACHIER, Jean-Luc ; GIBBS, Simon ; LANG, Irene ; TORBICKI, Adam ; SIMONNEAU, Gérald ; PEACOCK, Andrew ; VONK NOORDEGRAAF, Anton ; BEGHETTI, Maurice ; GHOFrani, Ardeschir ; GOMEZ SANCHEZ, Miguel A. ; HANSMANN, Georg ; KLEPETKO, Walter ; LANCELLOTTI, Patrizio ; MATUCCI, Marco ; McDONAGH, Theresa ; PIERARD, Luc A. ; TRINDADE, Pedro T. ; ZOMPATORI, Maurizio ; HOEPER, Marius ; ABOYANS, Victor ; VAZ CARNEIRO, Antonio ; ACHENBACH, Stephan ; AGEWALL, Stefan ; ALLANORE, Yannick ; ASTEGGIANO, Riccardo ; PAOLO BADANO, Luigi ; ALBERT BARBERÀ, Joan ; BOUVAIST, Hélène ; BUENO, Héctor ; BYRNE, Robert A. ; CARERJ, Scipione ; CASTRO, Graç: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The

- Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). In: *European heart journal* 37 (2016), Jan, S. 67–119. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>. – DOI 10.1093/eurheartj/ehv317. – ISSN 1522–9645
- [59] GALIÈ, Nazzareno ; HUMBERT, Marc ; VACHIER, Jean-Luc ; GIBBS, Simon ; LANG, Irene ; TORBICKI, Adam ; SIMONNEAU, Gérald ; PEACOCK, Andrew ; VONK NOOR-DEGRAAF, Anton ; BEGHETTI, Maurice ; GHOFrani, Ardeschir ; GOMEZ SANCHEZ, Miguel A. ; HANSMANN, Georg ; KLEPETKO, Walter ; LANCELLOTTI, Patrizio ; MATUCCI, Marco ; McDONAGH, Theresa ; PIERARD, Luc A. ; TRINDADE, Pedro T. ; ZOMPATORI, Maurizio ; HOEPER, Marius: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertensionThe Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). In: *European Heart Journal* 37 (2016), Nr. 1, 67–119. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>. – DOI 10.1093/eurheartj/ehv317
- [60] GALIÈ, Nazzareno ; KIM, Nick H. S.: Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Proceedings of the American Thoracic Society* 3 (2006), Nr. 7, S. 571–576. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200605-113LR>. – DOI 10.1513/pats.200605-113LR
- [61] GALL, Henning ; PRESTON, Ioana R. ; HINZMANN, Barbara ; HEINZ, Sabina ; JENKINS, David ; KIM, Nick H. ; LANG, Irene: An international physician survey of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. In: *Pulmonary circulation* 6 (2016), Dec, S. 472–482. <http://dx.doi.org/10.1086/688084>. – DOI 10.1086/688084. – ISSN 2045–8932
- [62] GHOFrani, Hossein-Ardeschir ; GRIMMINGER, Friedrich ; GRÜNIG, Ekkehard ; HUANG, Yigao ; JANSÁ, Pavel ; JING, Zhi-Cheng ; KILPATRICK, David ; LANGLEBEN, David ; ROSENKRANZ, Stephan ; MENEZES, Flavia ; FRITSCH, Arno ; NIKKHO, Sylvia ; HUMBERT, Marc: Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label,

- randomised, long-term extension trial. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 4 (2016), 05, S. 361–371. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30019-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30019-4). – DOI 10.1016/S2213-2600(16)30019-4. – ISSN 2213-2619
- [63] GRGIC, Aleksandar ; MIODEK, Florian ; SCHÄFERS, Hans-Joachim ; HELD, Matthias ; KAISER, Ralf ; KHREISH, Fadi ; BUECKER, Arno ; BALS, Robert ; KIRSCH, Carl-Martin ; WILKENS, Heinrike: Assessment of operability by means of CTPA and perfusion SPECT in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 57 (2016), Jan, S. 33–40. <http://dx.doi.org/10.1177/0284185114567561>. – DOI 10.1177/0284185114567561. – ISSN 1600-0455
- [64] GRÜNIG, Ekkehard ; BARNER, Andreas ; BELL, Michael ; CLAUSSEN, Martin ; DANDEL, Michael ; DUMITRESCU, Daniel ; GORENFLO, Matthias ; HOLT, Stephan ; KOVACS, Gabor ; LEY, Sebastian ; MEYER, Joachim F. ; PABST, Stefan ; RIEMEKAŠTEN, Gabriela ; SAUR, Joachim ; SCHWAIBLMAIR, Martin ; SECK, Cathérine ; SINN, Lutz ; SORICHTER, Stephan ; WINKLER, Jörg ; LEUCHTE, Hanno H.: Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with Updated Commentary of the Cologne Consensus Conference 2011. In: *International journal of cardiology* 154 Suppl 1 (2011), Dec, S. S3–12. [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5273\(11\)70488-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5273(11)70488-0). – DOI 10.1016/S0167-5273(11)70488-0. – ISSN 1874-1754
- [65] GUYATT, G H. ; PUGSLEY, S O. ; SULLIVAN, M J. ; THOMPSON, P J. ; BERMAN, L ; JONES, N L. ; FALLEN, E L. ; TAYLOR, D W.: Effect of encouragement on walking test performance. In: *Thorax* 39 (1984), Nov, S. 818–822. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.39.11.818>. – DOI 10.1136/thx.39.11.818. – ISSN 0040-6376
- [66] GUYATT, Gordon H. ; SULLIVAN, Michael J. ; THOMPSON, Penelope J. ; FALLEN, Ernest L. ; PUGSLEY, Stewart O. ; TAYLOR, D. W. ; BERMAN, Leslie B.: The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. In: *Canadian medical association journal* 132 (1985), Nr. 8, 919. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1345899/>
- [67] HALANK, Michael ; HOEPER, Marius M. ; GHOFrani, Hossein-Ardeschir ; MEYER, F J. ; STÄHLER, Gerd ; BEHR, Jürgen ; EWERT, Ralf ; FLETCHER, Monique ; COLORADO, Pablo ; NIKKHO, Sylvia ; GRIMMINGER, Friedrich: Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertensi-

- on: Results from a phase II long-term extension study. In: *Respiratory medicine* 128 (2017), 07, S. 50–56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.05.008>. – DOI 10.1016/j.rmed.2017.05.008. – ISSN 1532–3064
- [68] HAMPTON, A. O.: Correlation of postmortem chest teleroentgenograms with autopsy findings, with special reference to pulmonary embolism and infarction. In: *Am J Roentgenol* 43 (1940), S. 305–325
- [69] HARTZ, R S. ; BYRNE, J G. ; LEVITSKY, S ; PARK, J ; RICH, S: Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. In: *The Annals of thoracic surgery* 62 (1996), Nov, S. 1255–9; discussion 1259–60. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(96\)00460-2](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(96)00460-2). – DOI 10.1016/0003-4975(96)00460-2. – ISSN 0003–4975
- [70] HE, Jia ; FANG, Wei ; LV, Bin ; HE, Jian-Guo ; XIONG, Chang-Ming ; LIU, Zhi-Hong ; HE, Zuo-Xiang: Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. In: *Nuclear medicine communications* 33 (2012), May, S. 459–463. <http://dx.doi.org/10.1097/MNM.0b013e32835085d9>. – DOI 10.1097/MNM.0b013e32835085d9. – ISSN 1473–5628
- [71] HEINRICH, Marc ; UDER, Michael ; TSCHOLL, Dietmar ; GRGIC, Aleksandar ; KRAMANN, Bernhard ; SCHÄFERS, Hans-Joachim: CT scan findings in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: predictors of hemodynamic improvement after pulmonary thromboendarterectomy. In: *Chest* 127 (2005), May, S. 1606–1613. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.5.1606>. – DOI 10.1378/chest.127.5.1606. – ISSN 0012–3692
- [72] HELD, M ; GRÜN, M ; HOLL, R ; WALTER, F ; SCHÄFERS, H-J ; GRAETER, T ; WILKENS, H ; JANY, B: [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Time delay from onset of symptoms to diagnosis and clinical condition at diagnosis]. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 139 (2014), Aug, S. 1647–1652. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1370256>. – DOI 10.1055/s-0034-1370256. – ISSN 1439–4413
- [73] HELD, Matthias ; GRÜN, Maria ; HOLL, Regina ; HÜBNER, Gudrun ; KAISER, Ralf ; KARL, Sabine ; KOLB, Martin ; SCHÄFERS, Hans J. ; WILKENS, Heinrike ; JANY, Berthold: Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. In: *Respiration; international*

- review of thoracic diseases* 87 (2014), S. 379–387. <http://dx.doi.org/10.1159/000358565>. – DOI 10.1159/000358565. – ISSN 1423–0356
- [74] HELD, Matthias ; HESSE, Alexander ; GÖTT, Franziska ; HOLL, Regina ; HÜBNER, Gudrun ; KOLB, Philipp ; LANGEN, Heinz J. ; ROMEN, Tobias ; WALTER, Franziska ; SCHÄFERS, Hans J. ; WILKENS, Heinrike ; JANY, Berthold: A symptom-related monitoring program following pulmonary embolism for the early detection of CTEPH: a prospective observational registry study. In: *BMC pulmonary medicine* 14 (2014), Aug, S. 141. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-14-141>. – DOI 10.1186/1471-2466-14-141. – ISSN 1471–2466
- [75] HELD, Matthias ; KOLB, Philipp ; GRÜN, Maria ; JANY, Berthold ; HÜBNER, Gudrun ; GRGIC, Aleksandar ; HOLL, Regina ; SCHÄFERS, Hans-Joachim ; WILKENS, Heinrike: Functional Characterization of Patients with Chronic Thromboembolic Disease. In: *Respiration; international review of thoracic diseases* 91 (2016), S. 503–509. <http://dx.doi.org/10.1159/000447247>. – DOI 10.1159/000447247. – ISSN 1423–0356
- [76] HIEN, P. ; MORR, H.: 6-Minuten-Gehtest in der pneumologischen und kardiologischen Diagnostik. In: *Pneumologie* 56 (2002), Nr. 09, S. 558–566. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-33850>. – DOI 10.1055/s-2002-33850
- [77] HINRICHS, Jan B. ; MARQUARDT, Steffen ; FALCK, Christian von ; HOEPER, Marius M. ; OLSSON, Karen M. ; WACKER, Frank K. ; MEYER, Bernhard C.: Comparison of C-arm Computed Tomography and Digital Subtraction Angiography in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. In: *Cardiovascular and interventional radiology* 39 (2016), Jan, S. 53–63. <http://dx.doi.org/10.1007/s00270-015-1090-7>. – DOI 10.1007/s00270-015-1090-7. – ISSN 1432–086X
- [78] HOEPER, Marius M. ; HUMBERT, Marc ; SOUZA, Rogerio ; IDREES, Majdy ; KAWUT, Steven M. ; SLIWA-HAHNLE, Karen ; JING, Zhi-Cheng ; GIBBS, J Simon R.: A global view of pulmonary hypertension. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 4 (2016), Apr, S. 306–322. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3). – DOI 10.1016/S2213-2600(15)00543-3. – ISSN 2213–2619
- [79] HOEPER, Marius M. ; MAYER, Eckhard ; SIMONNEAU, Gérald ; RUBIN, Lewis J.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Circulation* 113 (2006), Apr, S. 2011–2020. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565>. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565. – ISSN 1524–4539

- [80] HOLM, Sture: A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. In: *Scandinavian Journal of Statistics* 6 (1979), Nr. 2, 65–70. <http://www.jstor.org/stable/4615733>. – ISSN 03036898, 14679469
- [81] HURWITT, Elliott S. ; SCHEIN, Clarence J. ; RIFKIN, Harold ; LEBENDIGER, Alvin: A surgical approach to the problem of chronic pulmonary artery obstruction due to thrombosis or stenosis. In: *Annals of surgery* 147 (1958), Nr. 2, 157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1450561/>
- [82] INAMI, Takumi ; KATAOKA, Masaharu ; ANDO, Motomi ; FUKUDA, Keiichi ; YOSHINO, Hideaki ; SATOH, Toru: A new era of therapeutic strategies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension by two different interventional therapies; pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. In: *PloS one* 9 (2014), S. e94587. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094587>. – DOI 10.1371/journal.pone.0094587. – ISSN 1932–6203
- [83] INAMI, Takumi ; KATAOKA, Masaharu ; SHIMURA, Nobuhiko ; ISHIGURO, Haruhisa ; YANAGISAWA, Ryoji ; FUKUDA, Keiichi ; YOSHINO, Hideaki ; SATOH, Toru: Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 7 (2014), Nov, S. 1297–1306. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.010>. – DOI 10.1016/j.jcin.2014.06.010. – ISSN 1876–7605
- [84] INAMI, Takumi ; KATAOKA, Masaharu ; SHIMURA, Nobuhiko ; ISHIGURO, Haruhisa ; YANAGISAWA, Ryoji ; TAGUCHI, Hiroki ; FUKUDA, Keiichi ; YOSHINO, Hideaki ; SATOH, Toru: Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 6 (2013), Jul, S. 725–736. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2013.03.009>. – DOI 10.1016/j.jcin.2013.03.009. – ISSN 1876–7605
- [85] ISHIDA, Keiichi ; MASUDA, Masahisa ; TANABE, Nobuhiro ; MATSUMIYA, Goro ; TATSUMI, Koichiro ; NAKAJIMA, Nobuyuki: Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 144 (2012), Aug, S. 321–326. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.09.004>. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2011.09.004.

– ISSN 1097–685X

- [86] JAFF, Michael R. ; MCMURTRY, M S. ; ARCHER, Stephen L. ; CUSHMAN, Mary ; GOLDENBERG, Neil ; GOLDHABER, Samuel Z. ; JENKINS, J S. ; KLINE, Jeffrey A. ; MICHAELS, Andrew D. ; THISTLETHWAITE, Patricia ; VEDANTHAM, Suresh ; WHITE, R J. ; ZIERLER, Brenda K. ; CARDIOPULMONARY, Perioperative American Heart Association Council o. Critical Care C. Critical Care ; RESUSCITATION ; PERIPHERAL VASCULAR DISEASE, American Heart Association C. ; ARTERIOSCLEROSIS, Thrombosis American Heart Association Council o. ; BIOLOGY, Vascular: Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. In: *Circulation* 123 (2011), Apr, S. 1788–1830. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e318214914f>. – DOI 10.1161/CIR.0b013e318214914f. – ISSN 1524–4539
- [87] JAÏS, X ; ABRAHAM, M ; SAVALE, L ; O'CALLAGHAN, D ; MONTANI, D ; YAICI, A ; PARENT, F ; HUMBERT, MJ ; SITBON, O ; NATALI, GD: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension associated with indwelling Port-A-Cath® central venous access systems. In: *Am J Respir Crit Care Med* 183 (2011), A2409. https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A2409
- [88] JAÏS, Xavier ; D'ARMINI, Andrea M. ; JANSÁ, Pavel ; TORBICKI, Adam ; DELCROIX, Marion ; GHOFrani, Hossein A. ; HOEPER, Marius M. ; LANG, Irene M. ; MAYER, Eckhard ; PEPKE-ZABA, Joanna ; PERCHENET, Loïc ; MORGANTI, Adele ; SIMONNEAU, Gérald ; RUBIN, Lewis J. ; STUDY GROUP, Bosentan E. h.: Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. In: *Journal of the American College of Cardiology* 52 (2008), Dec, S. 2127–2134. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.059>. – DOI 10.1016/j.jacc.2008.08.059. – ISSN 1558–3597
- [89] JAMIESON, S W. ; AUGER, W R. ; FEDULLO, P F. ; CHANNICK, R N. ; KRIBETT, J M. ; TARAZI, R Y. ; MOSER, K M.: Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 106 (1993), Jul, 116–26; discussion 126-7.

- <https://europepmc.org/abstract/med/8320990>. – ISSN 0022–5223
- [90] JAMIESON, S W. ; KAPELANSKI, D P.: Pulmonary endarterectomy. In: *Current problems in surgery* 37 (2000), Mar, S. 165–252. [http://dx.doi.org/10.1016/S0011-3840\(00\)80005-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0011-3840(00)80005-2). – DOI 10.1016/S0011-3840(00)80005-2. – ISSN 0011–3840
- [91] JAMIESON, Stuart W. ; KAPELANSKI, David P. ; SAKAKIBARA, Naohide ; MANECKE, Gerard R. ; THISTLETHWAITE, Patricia A. ; KERR, Kim M. ; CHANNICK, Richard N. ; FEDULLO, Peter F. ; AUGER, William R.: Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. In: *The Annals of thoracic surgery* 76 (2003), Nov, S. 1457–62; discussion 1462–4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00828-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00828-2). – DOI 10.1016/S0003-4975(03)00828-2. – ISSN 0003–4975
- [92] JAULT, F ; CABROL, C: Surgical treatment for chronic pulmonary thromboembolism. In: *Herz* 14 (1989), Jun, S. 192–196. – ISSN 0340–9937
- [93] JENKINS, David P. ; MADANI, Michael ; MAYER, Eckhard ; KERR, Kim ; KIM, Nic ; KLEPETKO, Walter ; MORSOLINI, Marco ; DARTEVELLE, Philippe: Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The European respiratory journal* 41 (2013), Mar, S. 735–742. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00058112>. – DOI 10.1183/09031936.00058112. – ISSN 1399–3003
- [94] JENSEN, Kurt W. ; KERR, Kim M. ; FEDULLO, Peter F. ; KIM, Nick H. ; TEST, Victor J. ; BEN-YEHUDA, Ori ; AUGER, William R.: Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. In: *Circulation* 120 (2009), Sep, S. 1248–1254. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865881>. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865881. – ISSN 1524–4539
- [95] KATAOKA, Masaharu ; INAMI, Takumi ; HAYASHIDA, Kentaro ; SHIMURA, Nobuhiko ; ISHIGURO, Haruhisa ; ABE, Takayuki ; TAMURA, Yuichi ; ANDO, Motomi ; FUKUDA, Keiichi ; YOSHINO, Hideaki ; SATOH, Toru: Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 5 (2012), Dec, S. 756–762. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390>. – DOI 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390. – ISSN 1941–7632
- [96] KAWAKAMI, Takashi ; OGAWA, Aiko ; MIYAJI, Katsumasa ; MIZOGUCHI, Hiroki ;

- SHIMOKAWAHARA, Hiroto ; NAITO, Takanori ; OKA, Takashi ; YUNOKI, Kei ; MUNEMASA, Mitsuru ; MATSUBARA, Hiromi: Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 9 (2016), Oct. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003318>. – DOI 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003318. – ISSN 1941–7632
- [97] KIM, Nick H. ; D'ARMINI, Andrea M. ; GRIMMINGER, Friedrich ; GRÜNIG, Ekkehard ; HOEPER, Marius M. ; JANSÁ, Pavel ; MAYER, Eckhard ; NEUROHR, Claus ; SIMONNEAU, Gérald ; TORBICKI, Adam ; WANG, Chen ; FRITSCH, Arno ; DAVIE, Neil ; GHOFrani, Hossein-Ardeschir: Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Heart (British Cardiac Society)* 103 (2017), 04, S. 599–606. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309621>. – DOI 10.1136/heartjnl-2016-309621. – ISSN 1468–201X
- [98] KIM, Nick H. ; DELCROIX, Marion ; JENKINS, David P. ; CHANNICK, Richard ; DARTEVELLE, Philippe ; JANSÁ, Pavel ; LANG, Irene ; MADANI, Michael M. ; OGINO, Hitoshi ; PENGÓ, Vittorio ; MAYER, Eckhard: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (2013), Dec, S. D92–D99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.024>. – DOI 10.1016/j.jacc.2013.10.024. – ISSN 1558–3597
- [99] KIM, Nick H S.: Assessment of operability in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Proceedings of the American Thoracic Society* 3 (2006), Sep, S. 584–588. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200605-106LR>. – DOI 10.1513/pats.200605-106LR. – ISSN 1546–3222
- [100] KIM, Nick H. S. ; FESLER, Pierre ; CHANNICK, Richard N. ; KNOWLTON, Kirk U. ; BEN-YEHUDA, Ori ; LEE, Stephen H. ; NAEIJE, Robert ; RUBIN, Lewis J.: Pre-operative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Circulation* 109 (2004), Nr. 1, S. 18–22. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000111841.28126.D4>. – DOI 10.1161/01.CIR.0000111841.28126.D4
- [101] KOIKE, Hirofumi ; SUEYOSHI, Eijun ; SAKAMOTO, Ichiro ; UETANI, Masataka ; NAKATA, Tomoo ; MAEMURA, Kouji: Quantification of lung perfusion blood volume (lung PBV) by dual-energy CT in patients with chronic thromboembolic pulmonary

- hypertension (CTEPH) before and after balloon pulmonary angioplasty (BPA): Preliminary results. In: *European journal of radiology* 85 (2016), Sep, S. 1607–1612. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.06.016>. – DOI 10.1016/j.ejrad.2016.06.016. – ISSN 1872–7727
- [102] KONSTANTINIDES, Stavros V. ; TORBICKI, Adam ; AGNELLI, Giancarlo ; DANCHIN, Nicolas ; FITZMAURICE, David ; GALIÈ, Nazzareno ; GIBBS, J Simon R. ; HUISMAN, Menno V. ; HUMBERT, Marc ; KUCHER, Nils ; LANG, Irene ; LANKEIT, Mareike ; LEKAKIS, John ; MAACK, Christoph ; MAYER, Eckhard ; MENEVEAU, Nicolas ; PERRIER, Arnaud ; PRUSZCZYK, Piotr ; RASMUSSEN, Lars H. ; SCHINDLER, Thomas H. ; SVITIL, Pavel ; VONK NOORDEGRAAF, Anton ; ZAMORANO, Jose L. ; ZOMPATORI, Maurizio ; DIAGNOSIS, Task F. t. ; CARDIOLOGY (ESC), Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society o.: 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. In: *European heart journal* 35 (2014), Nov, S. 3033–69, 3069a–3069k. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>. – DOI 10.1093/eurheartj/ehu283. – ISSN 1522–9645
- [103] KORSHOLM, Kasper ; ANDERSEN, Asger ; MELLEMKJÆR, Søren ; NIELSEN, Dorte he V. ; KLAABORG, Kaj E. ; ILKJÆR, Lars B. ; NIELSEN-KUDSK, Jens E.: Results from more than 20 years of surgical pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Denmark. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 52 (2017), Oct, S. 704–709. <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezx182>. – DOI 10.1093/ejcts/ezx182. – ISSN 1873–734X
- [104] KRAMM, Thorsten ; EBERLE, Balthasar ; GUTH, Stefan ; MAYER, Eckhard: Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 28 (2005), Dec, S. 882–888. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.09.007>. – DOI 10.1016/j.ejcts.2005.09.007. – ISSN 1010–7940
- [105] KRAMM, Thorsten ; WILKENS, Heinrike ; FUGE, Jan ; SCHÄFERS, Hans-Joachim ; GUTH, Stefan ; WIEDENROTH, Christoph B. ; WEINGARD, Bettina ; HUSCHER, Doerte ; PITTROW, David ; CEBOTARI, Serghei ; HOEPER, Marius M. ; MAYER, Eckhard ; OLSSON, Karen M.: Incidence and characteristics of chronic thromboembolic

- pulmonary hypertension in Germany. In: *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 107 (2018), Jul, S. 548–553. <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-018-1215-5>. – DOI 10.1007/s00392-018-1215-5. – ISSN 1861-0692
- [106] KUDSK, Kenneth A. ; TOLLEY, Elizabeth A. ; DEWITT, R C. ; JANU, Peter G. ; BLACKWELL, Ashley P. ; YEARY, Stephanie ; KING, Brock K.: Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. In: *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 27 (2003), S. 1–9. <http://dx.doi.org/10.1177/014860710302700101>. – DOI 10.1177/014860710302700101. – ISSN 0148-6071
- [107] KUNIHARA, Takashi ; GERDTS, Julia ; GROESDONK, Heinrich ; SATA, Fumihiko ; LANGER, Frank ; TSCHOLL, Dietmar ; AICHER, Diana ; SCHÄFERS, Hans-Joachim: Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 40 (2011), Jul, S. 154–161. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.10.043>. – DOI 10.1016/j.ejcts.2010.10.043. – ISSN 1873-734X
- [108] KUNIHARA, Takashi ; MÖLLER, Monika ; LANGER, Frank ; SATA, Fumihiko ; TSCHOLL, Dietmar ; AICHER, Diana ; SCHÄFERS, Hans-Joachim: Angiographic predictors of hemodynamic improvement after pulmonary endarterectomy. In: *The Annals of thoracic surgery* 90 (2010), Sep, S. 957–64; discussion 964. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.05.008>. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2010.05.008. – ISSN 1552-6259
- [109] KUNIHARA, Takashi ; TSCHOLL, Dietmar ; LANGER, Frank ; HEINZ, Günter ; SATA, Fumihiko ; SCHÄFERS, Hans-Joachim: Cognitive brain function after hypothermic circulatory arrest assessed by cognitive P300 evoked potentials. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 32 (2007), Sep, S. 507–513. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.06.006>. – DOI 10.1016/j.ejcts.2007.06.006. – ISSN 1010-7940
- [110] LANG, I M. ; MARSH, J J. ; OLMAN, M A. ; MOSER, K M. ; LOSKUTOFF, D J. ; SCHLEEF, R R.: Expression of type 1 plasminogen activator inhibitor in chronic pulmonary thromboemboli. In: *Circulation* 89 (1994), Jun, S. 2715–2721. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.89.6.2715>. – DOI 10.1161/01.CIR.89.6.2715. – ISSN 0009-7322

- [111] LANG, Irene M. ; PESAVENTO, Raffaele ; BONDERMAN, Diana ; YUAN, Jason X-J: Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. In: *The European respiratory journal* 41 (2013), Feb, S. 462–468. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00049312>. – DOI 10.1183/09031936.00049312. – ISSN 1399–3003
- [112] LANG, Irene M. ; SIMONNEAU, Gérald ; PEPKE-ZABA, Joanna W. ; MAYER, Eckhard ; AMBRO  , David ; BLANCO, Isabel ; TORBICKI, Adam ; MELLEMKJAER, S  ren ; YAICI, Azzedine ; DELCROIX, Marion: Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. In: *Thrombosis and haemostasis* 110 (2013), Jul, S. 83–91. <http://dx.doi.org/10.1160/TH13-02-0097>. – DOI 10.1160/TH13-02-0097. – ISSN 0340–6245
- [113] LANG, Irene M. ; MADANI, Michael: Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Circulation* 130 (2014), Aug, S. 508–518. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309>. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309. – ISSN 1524–4539
- [114] LANSAC, Emmanuel ; DI CENTA, Isabelle ; BONNET, Nicolas ; LEPRINCE, Pascal ; RAMA, Akthar ; ACAR, Christophe ; PAVIE, Alain ; GANDJBAKHCH, Iradj: Aortic prosthetic ring annuloplasty: a useful adjunct to a standardized aortic valve-sparing procedure? In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 29 (2006), Apr, S. 537–544. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.12.055>. – DOI 10.1016/j.ejcts.2005.12.055. – ISSN 1010–7940
- [115] LAUSBERG, H F. ; TSCHOLL, D ; SCHÄFERS, H-J: [Pulmonary thromboendarterectomy]. In: *Der Anaesthesist* 53 (2004), Aug, S. 748–752. <http://dx.doi.org/10.1007/s00101-004-0725-x>. – DOI 10.1007/s00101-004-0725-x. – ISSN 0003–2417
- [116] LEVIN, E R. ; GARDNER, D G. ; SAMSON, W K.: Natriuretic peptides. In: *The New England journal of medicine* 339 (1998), Jul, S. 321–328. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199807303390507>. – DOI 10.1056/NEJM199807303390507. – ISSN 0028–4793
- [117] LEVINSON, Roy M. ; SHURE, Deborah ; MOSER, Kenneth M.: Reperfusion pulmonary edema after pulmonary artery thromboendarterectomy. In: *American Review of Respi-*

- ratory Disease* 134 (1986), Nr. 6, 1241–1245. <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1986.134.6.1241>
- [118] LEWCZUK, J ; PISZKO, P ; JAGAS, J ; PORADA, A ; WÒJCIAK, S ; SOBKOWICZ, B ; WRABEC, K: Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. In: *Chest* 119 (2001), Mar, S. 818–823. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.119.3.818>. – DOI 10.1378/chest.119.3.818. – ISSN 0012–3692
- [119] LEY, Sebastian ; LEY-ZAPOROZHAN, Julia ; PITTON, Michael B. ; SCHNEIDER, Jens ; WIRTH, Gesine M. ; MAYER, Eckhard ; DÜBER, Christoph ; KREITNER, Karl-Friedrich: Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). In: *European radiology* 22 (2012), Mar, S. 607–616. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2290-4>. – DOI 10.1007/s00330-011-2290-4. – ISSN 1432–1084
- [120] LIPKIN, D. P. ; SCRIVEN, A. J. ; CRAKE, T. ; POOLE-WILSON, P. A.: Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. In: *Br Med J (Clin Res Ed)* 292 (1986), Nr. 6521, S. 653–655. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.292.6521.653>. – DOI 10.1136/bmj.292.6521.653
- [121] LJUNGDAHL, M.: Gibt es eine chronische Embolisierung der Lungenarterie. In: *Dtsch. Arch. klin. med* 160 (1928), S. 1
- [122] LUCHNER, et a. Andreas: Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. In: *DEUTSCHES ARZTEBLATT-KOLN- 100.50: 2577-2583* (2003)
- [123] MACCHIARINI, Paolo ; KAMIYA, Hiroyuki ; HAGL, Christian ; WINTERHALTER, Michael ; BARBERA, Joan ; KARCK, Matthias ; POMAR, Jose ; HAVERICH, Axel: Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: is deep hypothermia required? In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 30 (2006), Aug, S. 237–41; discussion 241–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.02.071>. – DOI 10.1016/j.ejcts.2006.02.071. – ISSN 1010–7940
- [124] MADANI, Michael M. ; AUGER, William R. ; PRETORIUS, Victor ; SAKAKIBARA, Naohide ; KERR, Kim M. ; KIM, Nick H. ; FEDULLO, Peter F. ; JAMIESON, Stuart W.: Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. In: *The Annals of thoracic surgery* 94 (2012), Jul, S. 97–103;

- discussion 103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.004>. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004. – ISSN 1552–6259
- [125] MAYER, Eckhard ; DAHM, Manfred ; HAKE, Ulrich ; SCHMID, Franz X. ; PITTON, Michael ; KUPFERWASSER, Iri ; IVERSEN, Stein ; OELERT, Hellmut: Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The Annals of thoracic surgery* 61 (1996), Nr. 6, S. 1788–1792. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(96\)00169-5](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(96)00169-5). – DOI 10.1016/0003-4975(96)00169-5
- [126] MAYER, Eckhard ; JENKINS, David ; LINDNER, Jaroslav ; D'ARMINI, Andrea ; KLOEK, Jaap ; MEYNS, Bart ; ILKJAER, Lars B. ; KLEPETKO, Walter ; DELCROIX, Marion ; LANG, Irene ; PEPKE-ZABA, Joanna ; SIMONNEAU, Gerald ; DARTEVELLE, Philippe: Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 141 (2011), Mar, S. 702–710. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.11.024>. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024. – ISSN 1097–685X
- [127] MCCULLOUGH, Peter A. ; NOWAK, Richard M. ; MCCORD, James ; HOLLANDER, Judd E. ; HERRMANN, Howard C. ; STEG, Philippe G. ; DUC, Philippe ; WESTHEIM, Arne ; OMLAND, Torbjørn ; KNUDSEN, Cathrine W. ; STORROW, Alan B. ; ABRAHAM, William T. ; LAMBA, Sumant ; WU, Alan H B. ; PEREZ, Alberto ; CLOPTON, Paul ; KRISHNASWAMY, Padma ; KAZANEGRA, Radmila ; MAISEL, Alan S.: B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. In: *Circulation* 106 (2002), Jul, S. 416–422. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000025242.79963.4C>. – DOI 10.1161/01.CIR.0000025242.79963.4C. – ISSN 1524–4539
- [128] McLAUGHLIN, Vallerie V. ; LANGER, Anatoly ; TAN, Mary ; CLEMENTS, Philip J. ; OUDIZ, Ronald J. ; TAPSON, Victor F. ; CHANNICK, Richard N. ; RUBIN, Lewis J. ; INITIATIVE, Pulmonary Arterial Hypertension-Quality Enhancement R.: Contemporary trends in the diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: an initiative to close the care gap. In: *Chest* 143 (2013), Feb, S. 324–332. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-3060>. – DOI 10.1378/chest.11-3060. – ISSN 1931–3543
- [129] MEILMAN, Edward ; DAVISON, Selvan: Pulmonary embolus of non-cardiac and non-post operative origin. In: *J. Mt. Sinai Hosp* 11 (1944), S. 164

- [130] MIWA, Hideki ; TANABE, Nobuhiro ; JUJO, Takayuki ; KATO, Fumiaki ; ANAZAWA, Rie ; YAMAMOTO, Keiko ; NAITO, Akira ; KASAI, Hajime ; NISHIMURA, Rintaro ; SUDA, Rika ; SUGIURA, Toshihiko ; SAKAO, Seiichiro ; ISHIDA, Keiichi ; MASUDA, Masahisa ; TATSUMI, Koichiro: Long-Term Outcome of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension at a Single Japanese Pulmonary Endarterectomy Center. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 82 (2018), Apr, S. 1428–1436. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-17-1242>. – DOI 10.1253/circj.CJ-17-1242. – ISSN 1347-4820
- [131] MIYAMOTO, S ; NAGAYA, N ; SATOH, T ; KYOTANI, S ; SAKAMAKI, F ; FUJITA, M ; NAKANISHI, N ; MIYATAKE, K: Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 161 (2000), Feb, S. 487–492. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.9906015>. – DOI 10.1164/ajrccm.161.2.9906015. – ISSN 1073-449X
- [132] MIZOGUCHI, Hiroki ; OGAWA, Aiko ; MUNEMASA, Mitsuru ; MIKOUCHI, Hiroshi ; ITO, Hiroshi ; MATSUBARA, Hiromi: Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 5 (2012), Dec, S. 748–755. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077>. – DOI 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077. – ISSN 1941-7632
- [133] MORRIS, Timothy A. ; MARSH, James J. ; CHILES, Peter G. ; MAGAÑA, Marisa M. ; LIANG, Ni-Cheng ; SOLER, Xavier ; DESANTIS, Daniel J. ; NGO, Debby ; WOODS, Virgil L.: High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Blood* 114 (2009), Aug, S. 1929–1936. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-03-208264>. – DOI 10.1182/blood-2009-03-208264. – ISSN 1528-0020
- [134] MOSER, K M. ; AUGER, W R. ; FEDULLO, P F.: Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Circulation* 81 (1990), Jun, S. 1735–1743. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.81.6.1735>. – DOI 10.1161/01.CIR.81.6.1735. – ISSN 0009-7322
- [135] MOSER, K M. ; BLOOR, C M.: Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Chest* 103

- (1993), Mar, S. 685–692. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.103.3.685>. – DOI 10.1378/chest.103.3.685. – ISSN 0012–3692
- [136] MOSER, K M. ; HOUK, V N. ; JONES, R C. ; HUFNAGEL, C C.: Chronic, massive thrombotic obstruction of the pulmonary arteries. Analysis of four operated cases. In: *Circulation* 32 (1965), Sep, S. 377–385. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.32.3.377>. – DOI 10.1161/01.CIR.32.3.377. – ISSN 0009–7322
- [137] MOSER, Kenneth M. ; BRAUNWALD, Nina S.: Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Chest* 64 (1973), Nr. 1, S. 29–35. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.64.1.29>. – DOI 10.1378/chest.64.1.29
- [138] MYDIN, Mohammad ; BERMAN, Marius ; KLEIN, Andrew ; TSUI, Steven ; DUNNING, John ; VALCHANOV, Karmen ; VUYLSTEKE, Alan ; JENKINS, David P.: Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary endarterectomy. In: *The Annals of thoracic surgery* 92 (2011), Nov, S. e101–e103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.05.035>. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2011.05.035. – ISSN 1552–6259
- [139] OGER, E: Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. In: *Thrombosis and haemostasis* 83 (2000), May, S. 657–660. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1613887>. – DOI 10.1055/s-0037-1613887. – ISSN 0340–6245
- [140] OGINO, Hitoshi ; ANDO, Motomi ; MATSUDA, Hitoshi ; MINATOYA, Kenji ; SASAKI, Hiroaki ; NAKANISHI, Norifumi ; KYOTANI, Shingo ; IMANAKA, Hideaki ; KITAMURA, Soichiro: Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The Annals of thoracic surgery* 82 (2006), Aug, S. 630–636. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.03.121>. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2006.03.121. – ISSN 1552–6259
- [141] OGO, Takeshi ; FUKUDA, Tetsuya ; TSUJI, Akihiro ; FUKUI, Shigefumi ; UEDA, Jin ; SANDA, Yoshihiro ; MORITA, Yoshiaki ; ASANO, Ryotaro ; KONAGAI, Nao ; YASUDA, Satoshi: Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. In: *European journal*

- of radiology* 89 (2017), Apr, S. 270–276. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.12.013>. – DOI 10.1016/j.ejrad.2016.12.013. – ISSN 1872–7727
- [142] PASSANTINO, Andrea ; LAGIOIA, Rocco ; MASTROPASQUA, Filippo ; SCRUTINIO, Domenico: Short-term change in distance walked in 6 min is an indicator of outcome in patients with chronic heart failure in clinical practice. In: *Journal of the American College of Cardiology* 48 (2006), Jul, S. 99–105. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2006.02.061>. – DOI 10.1016/j.jacc.2006.02.061. – ISSN 1558–3597
- [143] PEACOCK, Andrew ; SIMONNEAU, Gérald ; RUBIN, Lewis: Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Proceedings of the American Thoracic Society* 3 (2006), Sep, S. 608–614. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200605-114LR>. – DOI 10.1513/pats.200605-114LR. – ISSN 1546–3222
- [144] PEETERS, Patrick ; METS, Tony: The 6-minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure. In: *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 51 (1996), Nr. 4, S. M147–M151. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/51A.4.M147>. – DOI 10.1093/gerona/51A.4.M147
- [145] PENGU, Vittorio ; LENSING, Anthonie W A. ; PRINS, Martin H. ; MARCHIORI, Antonio ; DAVIDSON, Bruce L. ; TIOZZO, Francesca ; ALBANESE, Paolo ; BIASIOLO, Alessandra ; PEGORARO, Cinzia ; ILICETO, Sabino ; PRANDONI, Paolo ; GROUP, Thromboembolic Pulmonary Hypertension S.: Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. In: *The New England journal of medicine* 350 (2004), May, S. 2257–2264. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032274>. – DOI 10.1056/NEJMoa032274. – ISSN 1533–4406
- [146] PEPKE-ZABA, Joanna ; DELCROIX, Marion ; LANG, Irene ; MAYER, Eckhard ; JANS  , Pavel ; AMBROZ, David ; TREACY, Carmen ; D’ARMINI, Andrea M. ; MOROSOLINI, Marco ; SNIJDER, Repke ; BRESSER, Paul ; TORBICKI, Adam ; KRISTENSEN, Bent ; LEWCZUK, Jerzy ; SIMKOVA, Iveta ; BARBER  , Joan A. ; PERROT, Marc de ; HOEPER, Marius M. ; GAINE, Sean ; SPEICH, Rudolf ; GOMEZ-SANCHEZ, Miguel A. ; KOVACS, Gabor ; HAMID, Abdul M. ; JA  s, Xavier ; SIMONNEAU, Gérald: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. In: *Circulation* 124 (2011), Nov, S. 1973–1981. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>. – DOI 10.1161/CIR-

CULATIONAHA.110.015008. – ISSN 1524–4539

- [147] PERROT, Marc de ; McRAE, Karen ; SHARGALL, Yaron ; THENGANATT, John ; MORIC, Jakov ; MAK, Suzanna ; GRANTON, John T.: Early postoperative pulmonary vascular compliance predicts outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Chest* 140 (2011), Nr. 1, S. 34–41. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-1263>. – DOI 10.1378/chest.10-1263
- [148] RAJAKARUNA, C. ; ROGERS, C. A. ; ANGELINI, G. D. ; ASCIONE, R.: Risk factors for and economic implications of prolonged ventilation after cardiac surgery. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 130 (2005), Nr. 5, S. 1270–1277. <http://dx.doi.org/doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.06.050>. – DOI doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.06.050
- [149] RAJARAM, Smitha ; SWIFT, Andrew J. ; TELFER, Adam ; HURDMAN, Judith ; MARSHALL, Helen ; LORENZ, Eleanor ; CAPENER, David ; DAVIES, Christine ; HILL, Catherine ; ELLIOT, Charlie ; CONDLIFFE, Robin ; WILD, Jim M. ; KIELY, David G.: 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. In: *Thorax* 68 (2013), Jul, S. 677–678. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203020>. – DOI 10.1136/thoraxjnl-2012-203020. – ISSN 1468–3296
- [150] REDDY, Shekar L. C. ; GRAYSON, Antony D. ; GRIFFITHS, Elaine M. ; PULLAN, D. M. ; RASHID, Abbas: Logistic risk model for prolonged ventilation after adult cardiac surgery. In: *The Annals of thoracic surgery* 84 (2007), Nr. 2, S. 528–536. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.04.002>. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2007.04.002
- [151] REESINK, Herre J. ; SURIE, Sulaiman ; KLOEK, Jaap J. ; TAN, Hanno L. ; TEPASKE, Robert ; FEDULLO, Peter F. ; BRESSER, Paul: Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 139 (2010), Jan, S. 85–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.03.053>. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2009.03.053. – ISSN 1097–685X
- [152] RIEDEL, M ; STANEK, V ; WIDIMSKY, J ; PREROVSKY, I: Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. In: *Chest* 81 (1982), Feb, S. 151–158. [http:](http://)

- [//dx.doi.org/10.1378/chest.81.2.151](http://dx.doi.org/10.1378/chest.81.2.151). – DOI 10.1378/chest.81.2.151. – ISSN 0012–3692
- [153] RILEY, M. ; MCPARLAND, J. ; STANFORD, C. F. ; NICHOLLS, D. P.: Oxygen consumption during corridor walk testing in chronic cardiac failure. In: *European heart journal* 13 (1992), Nr. 6, S. 789–793. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060258>. – DOI 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060258
- [154] ROSTAGNO, Carlo ; OLIVO, Giuseppe ; COMEGLIO, Marco ; BODDI, Vieri ; BANCHELLI, Michela ; GALANTI, Giorgio ; GENSINI, Gian F.: Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. In: *European journal of heart failure* 5 (2003), Jun, S. 247–252. [http://dx.doi.org/10.1016/S1388-9842\(02\)00244-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-9842(02)00244-1). – DOI 10.1016/S1388-9842(02)00244-1. – ISSN 1388–9842
- [155] RUDSKI, Lawrence G. ; LAI, Wyman W. ; AFILALO, Jonathan ; HUA, Lanqi ; HANDSCHUMACHER, Mark D. ; CHANDRASEKARAN, Krishnaswamy ; SOLOMON, Scott D. ; LOUIE, Eric K. ; SCHILLER, Nelson B.: Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 23 (2010), Jul, S. 685–713; quiz 786–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>. – DOI 10.1016/j.echo.2010.05.010. – ISSN 1097–6795
- [156] RYERSON, Christopher J. ; NAYAR, Shalini ; SWISTON, John R. ; SIN, Don D.: Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. In: *Respiratory research* 11 (2010), Jan, S. 12. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-11-12>. – DOI 10.1186/1465-9921-11-12. – ISSN 1465–993X
- [157] S., Jamieson: Editorial Comment. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 30 (2006), S. 241–3
- [158] SALEH, Hesham Z. ; SHAW, Matthew ; AL-RAWI, Omar ; YATES, Jonathan ; PULLAN, D. M. ; CHALMERS, John A. C. ; FABRI, Brian M.: Outcomes and predictors of prolonged ventilation in patients undergoing elective coronary surgery. In: *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 15 (2012), Nr. 1, S. 51–56. <http://dx.doi.org/doi.org/10.1093/icvts/ivs076>. – DOI doi.org/10.1093/icvts/ivs076

- [159] SALIS, Stefano ; MAZZANTI, Valeria V. ; MERLI, Guido ; SALVI, Luca ; TEDESCO, Calogero C. ; VEGLIA, Fabrizio ; SISILLO, Erminio: Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. In: *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 22 (2008), Dec, S. 814–822. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2008.08.004>. – DOI 10.1053/j.jvca.2008.08.004. – ISSN 1532–8422
- [160] SAOUTI, Nabil ; MORSHUIS, Wim J. ; HEIJMEN, Robin H. ; SNIJDER, Repke J.: Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single institution experience. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 35 (2009), Nr. 6, S. 947–952. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.01.023>. – DOI 10.1016/j.ejcts.2009.01.023
- [161] SCHEIDL, S J. ; ENGLISCH, C ; KOVACS, G ; REICHENBERGER, F ; SCHULZ, R ; BREITHECKER, A ; GHOFrani, H-A ; SEEGER, W ; OLSCHESKI, H: Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients. In: *The European respiratory journal* 39 (2012), Jan, S. 119–124. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00109710>. – DOI 10.1183/09031936.00109710. – ISSN 1399–3003
- [162] SEFERIAN, Andrei ; HELAL, Badia ; JAÏS, Xavier ; GIRERD, Barbara ; PRICE, Laura C. ; GÜNTHER, Sven ; SAVALE, Laurent ; DORFMÜLLER, Peter ; PARENT, Florence ; SITBON, Olivier ; HUMBERT, Marc ; SIMONNEAU, Gérald ; MONTANI, David: Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. In: *The European respiratory journal* 40 (2012), Jul, S. 75–83. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00097911>. – DOI 10.1183/09031936.00097911. – ISSN 1399–3003
- [163] SHERRICK, A D. ; SWENSEN, S J. ; HARTMAN, T E.: Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. In: *AJR. American journal of roentgenology* 169 (1997), Jul, S. 79–82. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.169.1.9207504>. – DOI 10.2214/ajr.169.1.9207504. – ISSN 0361–803X
- [164] SHURE, D ; GREGORATOS, G ; MOSER, K M.: Fiberoptic angioscopy: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. In: *Annals of internal medicine* 103 (1985), Dec, S. 844–850. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-103-6-844>. – DOI 10.7326/0003-4819-103-6-844. – ISSN 0003–4819
- [165] SIMONNEAU, Gérald ; D'ARMINI, Andrea M. ; GHOFrani, Hossein-Ardeschir ; GRIM-

- MINGER, Friedrich ; JANSÁ, Pavel ; KIM, Nick H. ; MAYER, Eckhard ; PULIDO, Tomas ; WANG, Chen ; COLORADO, Pablo ; FRITSCH, Arno ; MEIER, Christian ; NIKKHO, Sylvia ; HOEPER, Marius M.: Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 4 (2016), May, S. 372–380. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30022-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30022-4). – DOI 10.1016/S2213-2600(16)30022-4. – ISSN 2213-2619
- [166] SKORO-SAJER, Nika ; MARTA, Gabriel ; GERGES, Christian ; HLAVIN, Gerald ; NIERLICH, Patrick ; TAGHAVI, Shahrokh ; SADUSHI-KOLICI, Roela ; KLEPETKO, Walter ; LANG, Irene M.: Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. In: *Thorax* 69 (2014), Feb, S. 116–122. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203746>. – DOI 10.1136/thoraxjnl-2013-203746. – ISSN 1468-3296
- [167] SNYDER, W. A. ; KENT, D. C. ; BAISCH, B. F.: Successful endarterectomy of chronically occluded pulmonary artery. Clinical report and physiologic studies. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 45 (1963), S. 482–489
- [168] SOLER, Xavier ; KERR, Kim M. ; MARSH, James J. ; RENNER, John W. ; HOH, Carl K. ; TEST, Victor J. ; MORRIS, Timothy A.: Pilot study comparing SPECT perfusion scintigraphy with CT pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 17 (2012), Jan, S. 180–184. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02061.x>. – DOI 10.1111/j.1440-1843.2011.02061.x. – ISSN 1440-1843
- [169] SUGIMURA, Koichiro ; FUKUMOTO, Yoshihiro ; MIURA, Yutaka ; NOCHIOKA, Kotaro ; MIURA, Masanobu ; TATEBE, Shunsuke ; AOKI, Tatsuo ; SATOH, Kimio ; YAMAMOTO, Saori ; YAOITA, Nobuhiro ; SHIMOKAWA, Hiroaki: Three-dimensional-optical coherence tomography imaging of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *European heart journal* 34 (2013), Jul, S. 2121. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh203>. – DOI 10.1093/eurheartj/eh203. – ISSN 1522-9645
- [170] SUGIURA, Toshihiko ; TANABE, Nobuhiro ; MATSUURA, Yukiko ; SHIGETA, Ayako ; KAWATA, Naoko ; JUJO, Takayuki ; YANAGAWA, Noriyuki ; SAKAO, Seiichiro ; KASAHARA, Yasunori ; TATSUMI, Koichiro: Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Chest* 143

- (2013), Apr, S. 1070–1077. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-0407>. – DOI 10.1378/chest.12-0407. – ISSN 1931–3543
- [171] SUGIYAMA, Munehiro ; FUKUDA, Tetsuya ; SANDA, Yoshihiro ; MORITA, Yoshiaki ; HIGASHI, Masahiro ; OGO, Takeshi ; TSUJI, Akihiro ; DEMACHI, Jun ; NAKANISHI, Norifumi ; NAITO, Hiroaki: Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. In: *Japanese journal of radiology* 32 (2014), Jul, S. 375–382. <http://dx.doi.org/10.1007/s11604-014-0319-8>. – DOI 10.1007/s11604-014-0319-8. – ISSN 1867–108X
- [172] SUPPLE, Gregory E. ; REN, Jian-Fang ; ZADO, Erica S. ; MARCHLINSKI, Francis E.: Mobile thrombus on device leads in patients undergoing ablation: identification, incidence, location, and association with increased pulmonary artery systolic pressure. In: *Circulation* 124 (2011), Aug, S. 772–778. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028647>. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028647. – ISSN 1524–4539
- [173] TABOADA, Dolores ; PEPKE-ZABA, Joanna ; JENKINS, David P. ; BERMAN, Marius ; TREACY, Carmen M. ; CANNON, John E. ; TOSHNER, Mark ; DUNNING, John J. ; NG, Choo ; TSUI, Steven S. ; SHEARES, Karen K.: Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. In: *The European respiratory journal* 44 (2014), Dec, S. 1635–1645. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00050114>. – DOI 10.1183/09031936.00050114. – ISSN 1399–3003
- [174] TANABE, Nobuhiro ; SUGIURA, Toshihiko ; JUJO, Takayuki ; SAKAO, Seiichiro ; KASAHARA, Yasunori ; KATO, Hideyuki ; MASUDA, Masahisa ; TATSUMI, Koichi: Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Chest* 141 (2012), Apr, S. 929–934. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0769>. – DOI 10.1378/chest.11-0769. – ISSN 1931–3543
- [175] THISTLETHWAITE, Patricia A. ; KANEKO, Kan ; MADANI, Michael M. ; JAMIESON, Stuart W.: Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. In: *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia* 14 (2008), Oct, 274–282. http://www.atcs.jp/pdf/2008_14_5/274.pdf. – ISSN 2186–1005

- [176] THISTLETHWAITE, Patricia A. ; KEMP, Aaron ; DU, Lingling ; MADANI, Michael M. ; JAMIESON, Stuart W.: Outcomes of pulmonary endarterectomy for treatment of extreme thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 131 (2006), Feb, S. 307–313. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.07.033>. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2005.07.033. – ISSN 1097–685X
- [177] THISTLETHWAITE, Patricia A. ; MADANI, Michael M. ; KEMP, Aaron D. ; HARTLEY, Mary ; AUGER, William R. ; JAMIESON, Stuart W.: Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. In: *The Annals of thoracic surgery* 82 (2006), Dec, S. 2139–2145. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.07.020>. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2006.07.020. – ISSN 1552–6259
- [178] THISTLETHWAITE, Patricia A. ; MO, Makato ; MADANI, Michael M. ; DEUTSCH, Reena ; BLANCHARD, Daniel ; KAPELANSKI, David P. ; JAMIESON, Stuart W.: Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 124 (2002), Dec, S. 1203–1211. <http://dx.doi.org/10.1067/mtc.2002.127313>. – DOI 10.1067/mtc.2002.127313. – ISSN 0022–5223
- [179] TROMEUR, Cécile ; JAÏS, Xavier ; MERCIER, Olaf ; COUTURAUD, Francis ; MONTANI, David ; SVALE, Laurent ; JEVNIKAR, Mitja ; WEATHERALD, Jason ; SITBON, Olivier ; PARENT, Florence: Factors predicting outcome after pulmonary endarterectomy. In: *PloS one* 13 (2018), Nr. 6, S. e0198198. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0198198>. – DOI 10.1371/journal.pone.0198198
- [180] TSAI, Albert W. ; CUSHMAN, Mary ; ROSAMOND, Wayne D. ; HECKBERT, Susan R. ; POLAK, Joseph F. ; FOLSOM, Aaron R.: Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. In: *Archives of internal medicine* 162 (2002), May, S. 1182–1189. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.162.10.1182>. – DOI 10.1001/archinte.162.10.1182. – ISSN 0003–9926
- [181] TSCHOLL, D ; LANGER, F ; WENDLER, O ; WILKENS, H ; GEORG, T ; SCHÄFFERS, H J.: Pulmonary thromboendarterectomy–risk factors for early survival and hemodynamic improvement. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 19 (2001),

- Jun, S. 771–776. [http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940\(01\)00686-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940(01)00686-8). – DOI 10.1016/S1010-7940(01)00686-8. – ISSN 1010-7940
- [182] TUNARIU, Nina ; GIBBS, Simon J R. ; WIN, Zarni ; GIN-SING, Wendy ; GRAHAM, Alison ; GISHEN, Philip ; AL-NAHHAS, Adil: Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 48 (2007), May, S. 680–684. <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.106.039438>. – DOI 10.2967/jnumed.106.039438. – ISSN 0161-5505
- [183] UTLEY, Joe R. ; SPRAGG, Roger G. ; LONG, I. I. I. William B. B. William B. ; MOSER, Kenneth M.: Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic obstruction: Recent surgical experience. In: *Surgery* 92 (1982), August, Nr. 6, 1096–1102. [https://www.surgjournal.com/article/0039-6060\(82\)90173-8/abstract](https://www.surgjournal.com/article/0039-6060(82)90173-8/abstract). – ISSN 0039-6060
- [184] VUYLSTEKE, Alain ; SHARPLES, Linda ; CHARMAN, Gill ; KNEESHAW, John ; TSUI, Steven ; DUNNING, John ; WHEATON, Ella ; KLEIN, Andrew ; ARROWSMITH, Joseph ; HALL, Roger ; JENKINS, David: Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. In: *Lancet (London, England)* 378 (2011), Oct, S. 1379–1387. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61144-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61144-6). – DOI 10.1016/S0140-6736(11)61144-6. – ISSN 1474-547X
- [185] WIEDENROTH, Christoph B. ; OLSSON, Karen M. ; GUTH, Stefan ; BREITHECKER, Andreas ; HAAS, Moritz ; KAMP, Jan-Christopher ; FUGE, Jan ; HINRICHS, Jan B. ; ROLLER, Fritz ; HAMM, Christian W. ; MAYER, Eckhard ; GHOFrani, Hossein A. ; MEYER, Bernhard C. ; LIEBETRAU, Christoph: Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease. In: *Pulmonary circulation* 8 (2018), S. 2045893217753122. <http://dx.doi.org/10.1177/2045893217753122>. – DOI 10.1177/2045893217753122. – ISSN 2045-8932
- [186] WIJESURIYA, Shalini ; CHANDRATREYA, Ladli ; MEDFORD, Andrew R.: Chronic pulmonary emboli and radiologic mimics on CT pulmonary angiography: a diagnostic challenge. In: *Chest* 143 (2013), May, S. 1460–1471. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-1384>. – DOI 10.1378/chest.12-1384. – ISSN 1931-3543

- [187] WILKENS, H ; KONSTANTINIDES, S ; LANG, I ; BUNCK, A C. ; GERGES, M ; GERHARDT, F ; GRGIC, A ; GROHÉ, C ; GUTH, S ; HELD, M ; HINRICHS, J ; HOEPER, M M. ; KLEPETKO, W ; KRAMM, T ; KRÄEGER, U ; LANKEIT, M ; MEYER, B C. ; OLSSON, K M. ; SCHÄFERS, H-J ; SCHMIDT, M ; SEYFARTH, H J. ; ULRICH, S ; WIEDENROTH, C B. ; MAYER, E: [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 141 (2016), Oct, S. S62–S69. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-114529>. – DOI 10.1055/s-0042-114529. – ISSN 1439-4413
- [188] WILKENS, H ; LANG, I ; BLANKENBURG, T ; GROHÉ, C ; GUTH, S ; HELD, M ; KLEPETKO, W ; KONSTANTINIDES, S ; KRAMM, T ; KRÄEGER, U ; LANKEIT, M ; SCHÄFERS, H J. ; SEYFARTH, H J. ; MAYER, E: [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension—a position paper]. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 139 Suppl 4 (2014), Dec, S. S155–S165. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1370220>. – DOI 10.1055/s-0034-1370220. – ISSN 1439-4413
- [189] WILKENS, Heinrike ; LANG, Irene ; BEHR, Jürgen ; BERGHAUS, Thomas ; GROHE, Christian ; GUTH, Stefan ; HOEPER, Marius M. ; KRAMM, Thorsten ; KRÜGER, Ulrich ; LANGER, Frank ; ROSENKRANZ, Stephan ; SCHÄFERS, Hans-Joachim ; SCHMIDT, Matthias ; SEYFARTH, Hans-Jürgen ; WAHLERS, Thorsten ; WORTH, Heinrich ; MAYER, Eckhard: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. In: *International journal of cardiology* 154 Suppl 1 (2011), Dec, S. S54–S60. [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5273\(11\)70493-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5273(11)70493-4). – DOI 10.1016/S0167-5273(11)70493-4. – ISSN 1874-1754
- [190] WILKENS H, Behr J et al. Lang I. Lang I: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. In: *Dtsch Med Wochenschr* 135 (2010), S. 125–130. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-114529>. – DOI 10.1055/s-0042-114529
- [191] WRAGG, R. E. ; DIMSDALE, J. E. ; MOSER, K. M. ; DAILY, P. O. ; DEMBITSKY, W. P. ; ARCHIBALD, C.: Operative predictors of delirium after pulmonary thromboendarterectomy. A model for postcardiotomy delirium? In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 96 (1988), Nr. 4, S. 524–529

- [192] YAMASAKI, Yuzo ; NAGAO, Michinobu ; ABE, Kohtaro ; HOSOKAWA, Kazuya ; KAWANAMI, Satoshi ; KAMITANI, Takeshi ; YAMANOUCHI, Torahiko ; HORIMOTO, Koshin ; YABUUCHI, Hidetake ; HONDA, Hiroshi: Balloon pulmonary angioplasty improves interventricular dyssynchrony in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a cardiac MR imaging study. In: *The international journal of cardiovascular imaging* 33 (2017), Feb, S. 229–239. <http://dx.doi.org/10.1007/s10554-016-0985-y>. – DOI 10.1007/s10554-016-0985-y. – ISSN 1875–8312
- [193] YAO, Weijuan ; FIRTH, Amy L. ; SACKS, Richard S. ; OGAWA, Aiko ; AUGER, William R. ; FEDULLO, Peter F. ; MADANI, Michael M. ; LIN, Grace Y. ; SAKAKIBARA, Naohide ; THISTLETHWAITE, Patricia A. ; JAMIESON, Stuart W. ; RUBIN, Lewis J. ; YUAN, Jason X-J: Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34+CD133+Flk-1+) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* 296 (2009), Jun, S. L870–L878. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.90413.2008>. – DOI 10.1152/ajplung.90413.2008. – ISSN 1040–0605
- [194] YEO, Kiang-Teck J. ; WU, Alan H B. ; APPLE, Fred S. ; KROLL, Martin H. ; CHRISTENSON, Robert H. ; LEWANDROWSKI, Kent B. ; SEDOR, Frank A. ; BUTCH, Anthony W.: Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 338 (2003), Dec, S. 107–115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cccn.2003.08.016>. – DOI 10.1016/j.cccn.2003.08.016. – ISSN 0009–8981
- [195] YOSHIMURA, M ; YASUE, H ; MORITA, E ; SAKAINO, N ; JOUGASAKI, M ; KUROSE, M ; MUKOYAMA, M ; SAITO, Y ; NAKAO, K ; IMURA, H: Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. In: *Circulation* 84 (1991), Oct, S. 1581–1588. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.84.4.1581>. – DOI 10.1161/01.CIR.84.4.1581. – ISSN 0009–7322
- [196] ZABINI, Diana ; NAGARAJ, Chandran ; STACHER, Elvira ; LANG, Irene M. ; NIERLICH, Patrick ; KLEPETKO, Walter ; HEINEMANN, Akos ; OLSCHESKI, Horst ; BÀLINT, Zoltàn ; OLSCHESKI, Andrea: Angiostatic factors in the pulmonary endarterectomy material from chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients cause endothelial dysfunction. In: *PloS one* 7 (2012), S. e43793. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0043793>. – DOI 10.1371/journal.pone.0043793. – ISSN 1932–6203

- [197] ZUGCK, C ; KRÜGER, C ; DÜRR, S ; GERBER, S H. ; HAUNSTETTER, A ; HORNIG, K ; KÜBLER, W ; HAASS, M: Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? In: *European heart journal* 21 (2000), Apr, S. 540–549. <http://dx.doi.org/10.1053/euhj.1999.1861>. – DOI 10.1053/euhj.1999.1861. – ISSN 0195–668X

7 Publikationen und Danksagung

7.1 Publikationen

- Zur Publikation eingereicht:

MIYAHARA, Shunsuke ; SCHRÖDER, Tom Alexander ; WILKENS, Heinrike ; KARLIOVA, Irem ; LANGER, Frank ; KUNIHARA, Takashi ; SCHÄFERS, Hans-Joachim : An evaluation of the learning curve in pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

- In Bearbeitung:

MIYAHARA, Shunsuke ; SCHRÖDER, Tom Alexander ; WILKENS, Heinrike ; KARLIOVA, Irem ; LANGER, Frank ; KUNIHARA, Takashi ; SCHÄFERS, Hans-Joachim : Long-term outcomes after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in 499 patients over a 20-year period

SCHRÖDER, Tom Alexander ; MIYAHARA, Shunsuke ; WILKENS, Heinrike ; KARLIOVA, Irem ; LANGER, Frank ; KUNIHARA, Takashi ; SCHÄFERS, Hans-Joachim : Risk factor analysis regarding survival and residual pulmonary hypertension in long-term after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension at 499 patients

7.2 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Betreuer und Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. H.-J. SCHÄFERS, dem Leiter der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie der Universitätsklinik des Saarlandes. Die konstruktive Betreuung und das interessante Thema, gepaart mit idealen Arbeitsbedingungen für die Auswertung und Erhebung der Daten haben mir sehr geholfen.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Jakob SCHÖPE von dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der UKS, welcher mich bezüglich der statistischen Auswertung beraten hat.

Im Weiteren danke ich Herrn Dr. P. G. SCHURR, der mich zu Beginn meiner Promotion betreut hat, aber aus familiären Gründen die UKS verlassen hat.

Ich danke außerdem dem ärztlichen Personal der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie, die die Echokardiographie der Langzeituntersuchungen durchgeführt haben.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Heinrike WILKENS, welche mir die Daten der PTE Patienten, die sich in ihrer Nachbetreuung befinden, zur Verfügung gestellt hat. In diesem Zusammenhang sind noch Herr PD Dr. med. Michael HALANK von der Universitätsklinik Dresden und Herrn PD Dr. med. Matthias HELD von dem Missionsärztlichen Klinik Würzburg zu erwähnen, welche mir als bedeutende Zuweiser des PTE-Zentrums der UKS größere Datensammlungen ihrer medizinisch nachbetreuten PTE Patienten zur Verfügung gestellt haben.

Letztlich danke ich ebenfalls allen Patienten mit denen ich telefonisch, oder auf dem Postweg Kontakt aufgenommen habe, welche mir mit ihrem Einverständnis den Zugang zu den Unterlagen ihrer behandelnden Fachärzte ermöglicht haben. Den behandelnden Fachärzten danke ich ebenfalls für die Zusendung der Daten nach erfolgter Anfrage.

Meiner Großmutter Liebelotte bin ich zu größtem Dank verpflichtet, da sie mir in ihrer uneingeschränkten Hilfsbereitschaft, ihrer Nächstenliebe und durch ihr pädagogisches Geschick das Medizinstudium erst ermöglicht hat.

Meiner Mutter und meinem Vater, die mich zu jeder Zeit unterstützt haben, gilt ebenfalls tiefster Dank.

Meinen Geschwistern, meiner Verwandtschaft, den Lebensgefährten meiner Eltern und meinen Freunden danke ich ebenfalls für deren Unterstützung.

8 Anhänge

8.1 Übersicht der Prädiktoren

8.1.1 Signifikante präop. Prädiktoren und deren Tendenzen

Tabelle 55: Übersicht über die signifikanten präop. Prädiktoren und der Tendenzen (↑ = größeres und ↓ = kleineres Risiko; schwarz = univariat; grün = multivariat)

Prädiktoren	4.4.1	4.5.1	4.6.1	4.7.1	4.8.1	4.8.3	4.9.1	4.9.3	4.9.5	4.9.7	4.10.1	4.10.3	4.10.5	4.10.7	4.10.9	4.10.11
Alter	↑	↑	↑	↑						↑	↑		↑	↑		
Mann				↑				↓	↓	↓	↓					
Gewicht	↓		↓		↓	↓		↓	↓	↓						
BMI			↓		↓	↓				↓						
BSA	↓		↓ ↓		↓	↓	↓	↓	↓	↓			↓			
6 MWT	↓	↓	↓	↓						↓	↓	↓				
NYHA 2 zu 4	↓		↓		↓	↓				↓						
NYHA 3 zu 4	↓ ↓		↓ ↓		↓	↓	↓	↓								
art. Hypert.					↓	↓										
HLP					↓				↓							
Rauchen											↓					
DM					↓											
zus. H-VE	↑		↑ ↑	↑	↑						↑					
Thrombophilie				↓							↓					
rez. LE	↑				↑	↑		↑					↑			
NI	↑		↑ ↑	↑												
Kreatinin	↑ ↑		↑	↑			↑			↑						
Hst	↑		↑	↑			↑			↑						
ASAT					↓	↓		↓								
ALAT					↓	↓		↓					↓			
γGT		↑		↑			↑						↑	↑		
Bilirubin	↑		↑				↑									

Prädiktoren	4.4.1	4.5.1	4.6.1	4.7.1	4.8.1	4.8.3	4.9.1	4.9.3	4.9.5	4.9.7	4.10.1	4.10.3	4.10.5	4.10.7	4.10.9	4.10.11
ChE	↓		↓	↓	↓	↓	↓						↓			
Albumin	↓ ↓			↓												
Quick					↑											
pro BNP	↑		↑	↑			↑			↑						
pO ₂	↓		↓ ↓	↓			↓	↓								↑
pCO ₂																
FEV ₁	↓	↓	↓	↓			↓		↓	↓	↓	↓	↓	↓		
VC	↓	↓	↓	↓			↓		↓	↓	↓	↓	↓	↓		
PAPm	↑		↑ ↑	↑		↑	↑		↑	↑						
PVR	↑ ↑		↑ ↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑				↑		
HZV	↓ ↓		↓ ↓	↓	↓		↓	↓	↓	↓						
HI	↓ ↓		↓ ↓	↓			↓		↓	↓						

8.1.2 Signifikante peri- und postop. Prädiktoren und deren Tendenzen

Tabelle 56: Übersicht über die signifikanten peri- und postop. Prädiktoren und der Tendenzen (↑ = größeres und ↓ = kleineres Risiko; schwarz = univariat; grün = multivariat)

Prädiktoren	4.4.2	4.5.2	4.6.2	4.7.2	4.8.2	4.8.4	4.9.2	4.9.4	4.9.6	4.9.8	4.10.2	4.10.4	4.10.6	4.10.8	4.10.10	4.10.12
CPB	↑ ↑		↑ ↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑						
HCA	↑		↑ ↑	↑	↑	↑	↑	↑							↓	↓
AXC	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑								
OP Zeit	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑							↑		
Extraktion	↓ ↓	↓ ↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓		↓	↓	↓	↓	
zus. Eingr.			↑	↑	↑									↑		
Intubationszeit	↑		↑	↑			↑	↑					↑			
pO ₂ 24 h																
pCO ₂ 24 h	↓		↓	↓			↓									
PAPm 24 h	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑	↑			↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
PAPm 48 h	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑	↑								↑	↑	↑	↑	↑

Prädiktoren	4.4.2	4.5.2	4.6.2	4.7.2	4.8.2	4.8.4	4.9.2	4.9.4	4.9.6	4.9.8	4.10.2	4.10.4	4.10.6	4.10.8	4.10.10	4.10.12
PVR 24 h	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑	↑			↑	↑	↑	↑		↑	↑	↑	↑	↑
PVR 48 h	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑	↑								↑	↑	↑	↑	↑
HZV 24 h	↓	↓	↓ ↓				↓	↓	↓	↓		↓	↓	↓		
HI 24 h	↓		↓ ↓				↓		↓	↓		↓				
Komplikationen	↑ ↑	↑	↑ ↑									↑				